

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**MAGNITUD E IMPACTO DE LA RESISTENCIA A  
LOS ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Pilar Ramón Pardo**

**Madrid, 2010**

- **ISBN: 978-84-693-2417-2**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**MAGNITUD E IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS  
ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA**

**TESIS DOCTORAL**

**PILAR RAMÓN PARDO**

**Madrid, 2008**

# **MAGNITUD E IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA**

## **Agradecimientos**

*El análisis contenido en esta tesis no habría sido posible sin la contribución de todos los profesionales de los laboratorios de los países de la Región que constituyen la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. A todos ellos, muchas gracias. Asimismo, agradecemos a la Organización Panamericana de la Salud por habernos brindado el uso de los datos consolidados.*

*En particular, quiero expresar mi agradecimiento a Gabriel Schmunis y Roxana Salvatierra-González, por transmitirme el conocimiento no escrito sobre la situación de las resistencias en los países de Latinoamérica, y, sobre todo, por su confianza en mí.*

*También muchas gracias al Prof. Arturo Fernández-Cruz, en cuya Cátedra, como alumna interna primero, y después en su Servicio de Medicina Interna, como residente, recibí las bases de mi formación como médica y como internista.*

*A mi familia, desde los que me precedieron hasta los que me siguen en el camino de la vida; a Jordi, que voluntariamente lo comparte conmigo. En especial a mi tía Mercedes, sin cuyo apoyo esta tesis nunca se hubiera terminado de escribir.*

# TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	3
1.1.1. Mecanismo de acción de los antibióticos	4
1.1.2. Mecanismos de resistencias	5
1.2. PAPEL DE LOS LABORATORIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS RESISTENCIAS	8
1.3. DETERMINANTES DEL DESARROLLO DE RESISTENCIAS	12
1.4. INFECCIÓN NOSOCOMIAL Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	13
1.5. IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA ANTE UNA POSIBLE PANDEMIA DE INFLUENZA	15
1.6. CONSECUENCIAS ECONÓMICAS DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	16
1.7. RESPUESTA AL DESARROLLO DE RESISTENCIAS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS	18
1.7.1. Respuesta desde las Instituciones Nacionales de Salud Pública	18
1.7.2. Respuesta desde las Instituciones Internacionales de Salud Pública y organizaciones científicas	19
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>23</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>26</b>
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	27
3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN	28
3.2.1. Principales términos utilizados	28
3.2.2. Métodos de laboratorio	29
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	34
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
3.5.1. Análisis Descriptivo	36
3.5.2. Análisis de Tendencias	36
3.5.3. Análisis espacial	38

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>Pág.</b> 40
4.1. ANÁLISIS DEL DESEMPEÑO DE LA RED DE MONITOREO/VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	41
4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE ORIGEN COMUNITARIO	58
4.2.1 <i>Escherichia coli</i> comunitario	58
4.2.2. <i>Haemophilus influenzae</i>	65
4.2.3. <i>Shigella flexnerii</i>	72
4.2.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	79
4.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE ORIGEN HOSPITALARIO	87
4.3.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	87
4.3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	96
4.3.3. <i>Escherichia coli</i> procedente de aislamientos hospitalarios	104
4.3.4. <i>Acinetobacter</i>	112
<b>5. DISCUSIÓN</b>	121
5.1. DISCUSIÓN SOBRE EL DESEMPEÑO DE LA RED DE MONITOREO/VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	122
5.2. DISCUSIÓN DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE PROCEDENCIA COMUNITARIA	126
5.2.1. <i>Escherichia coli</i> de origen comunitario	126
5.2.2. Microorganismos respiratorios: <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>	127
5.2.3. <i>Shigella flexnerii</i>	131
5.3. DISCUSIÓN DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE ORIGEN HOSPITALARIO	133
5.3.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	133
5.3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	135
5.3.3. <i>Escherichia coli</i> de origen hospitalario	136
5.3.4. <i>Acinetobacter</i>	137
5.4. GUÍAS DE UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y VIGILANCIA DE LAS RESISTENCIAS	139
5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	146
5.5.1. Calidad de la información	146
5.5.2. Resultados del análisis de laboratorio	146
5.5.3. Metodología de análisis estadístico	147

<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>Pág.</b> <b>150</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>162</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>174</b>
Mapas	175
Lista de abreviaturas	200



# **1. INTRODUCCIÓN**

A principios del siglo XXI, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera aún a las enfermedades infecciosas y parasitarias como una de las principales causas de morbilidad para la población del planeta, especialmente para los niños menores de 5 años, y en aquellos países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. Así, las enfermedades transmisibles fueron responsables del 32% de las muertes en el año 2002, lo cual en números absolutos representa 57 millones de muertes. Pero la carga total de las enfermedades transmisibles, desde la perspectiva mundial, ocasionaron la pérdida de 610,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)<sup>2</sup>. Una parte significativa de esta carga se relaciona con enfermedades producidas por bacterias. Las enfermedades respiratorias ocasionan 3,9 millones de muertes al año, más del 90% en países en vías de desarrollo, y las enfermedades diarreicas son responsables de 1,9 millones de muertes al año, casi la totalidad de las mismas (97,7%) en países en vías de desarrollo. Estos dos síndromes clínicos disponen, cuando es necesario, de tratamiento antibiótico eficaz.

El control de las enfermedades infecciosas, desde el punto de vista de salud pública, está seriamente amenazado por el incremento constante en el número de microorganismos resistentes a los agentes antibióticos. Las infecciones resistentes afectan, de manera adversa, a la mortalidad, costos del tratamiento, diseminación de la enfermedad y duración de la misma<sup>3</sup>. La situación en los países en desarrollo es particularmente alarmante, dado que en estos países las infecciones respiratorias y gastrointestinales aún son las principales causas de mortalidad.

La resistencia a los antibióticos surge de la selección de especies con resistencia natural durante el curso del tratamiento con estos medicamentos, o por la aparición de cepas resistentes entre las cepas sensibles<sup>4</sup>.

## 1.1. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

El término “antibiótico” fue introducido por Waskman en 1942 para describir sustancias que son producidas por microorganismos y que inhiben el crecimiento de otros en diluciones altas.

Los antibióticos son los únicos fármacos que, si se emplean de manera inadecuada, pueden llevar a resistencia. Así, el fracaso de los antibióticos en controlar las enfermedades infecciosas es debido, en parte, a la aparición de resistencias. Sin embargo, esto a su vez es consecuencia de estrategias de prevención inadecuadas a través de los sistemas de salud pública y del fallo de los médicos, como individuos, para prescribir los antibióticos de la manera más efectiva. Como consecuencia, algunas cepas de bacterias patógenas son resistentes a todos los antibióticos disponibles, y algunas permanecen susceptibles a un único antibiótico. Al mismo tiempo, existe una falta de nuevas clases de medicamentos, resultado de la dificultad en descubrir nuevos compuestos durante varias décadas. Además, las compañías farmacéuticas encuentran en los países industrializados mercados más rentables para el tratamiento de otras enfermedades, y menor beneficio económico en los países no industrializados<sup>5,6</sup>. Esta tendencia se refleja en la ausencia de nuevas clases de antibióticos aprobados para su uso entre los años 1968 y 2000. Desde este último año, dos nuevas clases de antibióticos han sido aprobadas para su uso, cuyos miembros son el linezolid y la daptomicina<sup>7</sup>.

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es uno de los principales factores en el desarrollo de la resistencia a estos medicamentos<sup>8</sup>. El amplio uso en el ámbito comunitario se atribuye, normalmente, a que en algunos países los antibióticos se venden sin prescripción médica, incluso en contra de la ley. En los hospitales, el uso de antibióticos está muy extendido, ya que casi la tercera parte de los antibióticos se emplean para prevenir infecciones quirúrgicas.

Todos los antibióticos se basan en el principio de toxicidad selectiva. Los antibióticos se prescriben de manera tan frecuente que es fácil para los médicos considerar esta toxicidad selectiva garantizada. Sin embargo, ya Alexander Flemming en su

discurso de aceptación del Premio Nobel<sup>9</sup> en 1945 advirtió sobre los riesgos de la resistencia:

*“No es difícil hacer a los microbios resistentes a la penicilina exponiéndolos a concentraciones no suficientes para matarlos, y lo mismo ha sucedido ocasionalmente en el cuerpo (...) Enseñanza: si usan la penicilina, usen la cantidad suficiente”.*

Sesenta y tres años más tarde, el conocimiento sobre las resistencias ha crecido de manera sofisticada, y la proliferación de nuevos antibióticos ha generado una colección igualmente variada de mecanismos de resistencias.

### **1.1.1. Mecanismo de acción de los antibióticos**

Los antibióticos actúan interfiriendo con algún mecanismo del metabolismo celular, para inhibir el crecimiento del microorganismo o destruirlo. Para mantener la especie, las bacterias han desarrollado la capacidad de sobrevivir a la acción de los antibióticos. Por una parte, el antibiótico selecciona cepas resistentes originadas por mutación genética espontánea y por otra, la transferencia de material genético mediante plásmidos proporciona resistencia única o múltiple, intra o interespecie.

Las bacterias además de la membrana plasmática, se rodean de una pared celular y una membrana. Esta diferencia fundamental con las células de los mamíferos es la diana para los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes...) entre otros antibióticos (Tabla 1). Las otras dianas para la acción de los antibióticos son intracelulares. Los aminoglucósidos interfieren con la biosíntesis de proteínas, pero su capacidad bactericida también descansa en una secuencia compleja de eventos incluyendo dos fases de paso de los aminoglucósidos por la membrana celular y dentro de la bacteria. En 1962 se publicó la síntesis del ácido nalidíxico, una 4-quinolona de pobre actividad frente a grampositivos, de rápido desarrollo de resistencia frente gramnegativos, y varios efectos adversos. La fluoración de la posición 6 de la molécula original, y diferentes manipulaciones moleculares han pro-

ducido una de las familias de antibióticos de mayor uso clínico en la actualidad, las fluoroquinolonas.

### 1.1.2. Mecanismos de resistencias

Desde el momento de su descubrimiento los antibióticos han demostrado su eficacia para el control de las infecciones bacterianas, sin embargo, pronto se puso de evidencia que los patógenos bacterianos no iban a ser controlados fácilmente, porque algunos de ellos desarrollaron rápidamente resistencias a estos primeros antibióticos eficaces.

Existen distintos mecanismos de adquisición de resistencias a los antibióticos. Una única mutación puede producir la resistencia, sin cambios en la patogenicidad o viabilidad de la bacteria, como sucede con la resistencia frente a la estreptomina por *Mycobacterium tuberculosis*. Otro ejemplo de resistencia mutacional es el desarrollo de resistencias frente a las fluoroquinolonas por los estafilococos, *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos a través de alteraciones en la ADN-topoisomerasa. Las mutaciones pueden alterar los mecanismos existentes de resistencias y hacerlos más activos o darles mayor espectro, como las  $\beta$ -lactamasas mediadas por plásmidos, que ocasionan  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro, de gran preocupación hoy en día en el caso de *Klebsiella*, o *Escherichia coli*. Resulta alarmante la adquisición de material genético exógeno por parte de las bacterias, y su incorporación en sus cromosomas. Se pueden adquirir varios genes, y como consecuencia, la resistencia a múltiples antimicrobianos. Este mecanismo podría estar involucrado en el desarrollo de resistencia frente a vancomicina en enterococos<sup>10</sup>.

Los mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos están bien caracterizados, y los más frecuentes son la producción de enzimas inactivadoras de los antibióticos, la alteración del lugar diana y mecanismos que evitan el acceso del fármaco al lugar diana (Tabla 1). Las enzimas que inactivan los antibióticos son un mecanismo de resistencia muy común, y probablemente, tienen una función biológica. El uso clínico de antibióticos ha aumentado mucho la prevalencia de cepas que

producen estas enzimas. Además, la capacidad para producir estas sustancias se puede transmitir de una bacteria a otra por medio de plásmidos. La producción de enzimas inactivadoras de antibióticos es un mecanismo de resistencia común a los aminoglucósidos, antibióticos  $\beta$ -lactámicos, macrólidos y cloranfenicol. La alteración de la zona diana de acción es el mecanismo de la resistencia de las quinolonas. Entre las bacterias, el cambio en la permeabilidad de la membrana es un mecanismo de resistencia habitual de los microorganismos gramnegativos, como por ejemplo *Pseudomonas*, que se han hecho progresivamente más resistentes a aminoglucósidos,  $\beta$ -lactámicos y quinolonas, mediante la disminución de la permeabilidad de su membrana plasmática.

**Tabla 1.** Mecanismos de acción de los antibióticos y mecanismos de resistencia a los mismos<sup>11,12</sup>.

Mecanismo de acción	Antibiótico	Mecanismo de resistencia
<b>Inhibición de la síntesis o daño de la pared celular</b>	Penicilinas	a) Modificaciones en los componentes de la pared celular, por ejemplo, las PFP
	Cefalosporinas	b) Producción de $\beta$ -lactamasas
	Aztreonam	c) Disminución de la permeabilidad de la membrana externa
	Imipenem	d) Fenómeno de tolerancia
	Bacitracin	
	Vancomicina	
	Ciclosetina Fosfomicina	
<b>Inhibición de la síntesis, metabolismo o función de los ácidos nucleicos</b>	Quinolonas	a) Mutaciones cromosómicas de la ADN-girasa
	Nitrofurantoína	b) Alteraciones en el mecanismo de penetración en la membrana de gramnegativos
	Metronidazol	c) Dificultades en la incorporación a la célula por alteraciones energéticas de la membrana citoplasmática
		d) Incremento de la eliminación fuera de la bacteria por la acción de una proteína transportadora
	Rifampicina	Mutaciones en el blanco constituido por la ARN polimerasa
<b>Biosíntesis de proteínas</b>	Gentamicina	a) Alteraciones en el transporte del antibiótico al interior de la célula
	Tetraciclina	b) Alteraciones ribosomales
	Clidamicina	c) Por producción de una o varias enzimas inhibitorias capaces de modificar el proceso de transporte a través de la membrana
	Macrólidos	
	Ácido fusídico	
	Cloranfenicol	Inactivación por la enzima intracelular cloranfenicol acetil transferasa
<b>Modificación del metabolismo energético</b>	Sulfonamidas	Producción de enzimas resistentes a la unión con la sulfonamida
	Trimetoprim	
	Isoniacida	

## 1.2. PAPEL DE LOS LABORATORIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS RESISTENCIAS

Las pruebas de susceptibilidad frente a los antibióticos se basan en la medida de la inhibición del crecimiento bacteriano. Existe una gran variedad de técnicas en uso por diferentes laboratorios, y en los ámbitos nacionales e internacionales se están haciendo esfuerzos para estandarizar estas pruebas. Entre las iniciativas más reconocidas están los estándares elaborados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), en los Estados Unidos de América, que recogen y publican los estándares para las pruebas de susceptibilidad antibiótica. Estos estándares son reconocidos y seguidos por la mayoría de los países de Latinoamérica. En España, la Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA) realiza recomendaciones<sup>12</sup> auspiciadas por la Sociedad Española de Quimioterapia y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, para la selección de los antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad. Además, este grupo publica los puntos críticos de sensibilidad y se comparan con los propuestos por otros comités, desde 1997.

La medida de los efectos sobre el crecimiento bacteriano de una concentración creciente de un antibiótico establece la concentración mínima inhibitoria (CMI). Esta es la concentración mínima que inhibe completamente el crecimiento bacteriano. Sin embargo, la interpretación de estas pruebas no siempre es sencilla. Los mecanismos de resistencia, por ejemplo, producción de  $\beta$ -lactamasas, no se expresan siempre completamente en las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, aunque se pueden expresar *in vivo*, ocasionando el fracaso del tratamiento. Además, pueden existir simultáneamente varios mecanismos de resistencia, de manera que las pruebas de  $\beta$ -lactamasas no reemplazan completamente otras pruebas de resistencia.

La situación ha llegado a ser muy compleja con la introducción de nuevos antibióticos y el desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia. La interpretación de los resultados se complica aún más por el hecho de que el mejor método para establecer si un organismo es resistente o no frente a un antibiótico puede ser probarlo frente a otro antibiótico diferente. El *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (SAMR) es



un ejemplo de esta paradoja. Estas bacterias tienen alteradas las proteínas fijadoras de penicilina, que las hacen resistentes a todas las penicilinas.

La incertidumbre en el diagnóstico conduce hacia la utilización de antibióticos de manera inadecuada, que puede dar lugar a la presión de selección y aumento de las tasas de microorganismos resistentes. Los riesgos asociados con no tratar una infección microbiana y la falta de métodos clínicos y de laboratorio de predicción exactos ocasionan que fácilmente se inicie el tratamiento empírico antibiótico, especialmente si la infección puede amenazar la vida. Los progresos actuales en los métodos diagnósticos microbiológicos, gracias a los avances de la biología molecular, son accesibles para los países desarrollados; en los países en vías de desarrollo, hoy en día sigue siendo un reto el correcto diagnóstico microbiológico y la correcta interpretación del antibiograma.

Los clínicos dependen en gran medida de la información del laboratorio de microbiología clínica para el tratamiento de los pacientes graves. La importancia clínica de los resultados de las pruebas de susceptibilidad antibiótica requiere que esas pruebas sean realizadas bajo condiciones óptimas y que los laboratorios tengan la capacidad de proporcionar los resultados frente a agentes de última generación. A pesar de que el número de antibióticos se ha incrementado notablemente en los últimos años, el avance que han supuesto en el campo de la antibioticoterapia y del tratamiento de las enfermedades infecciosas ha sido limitado. Muchos de estos compuestos tienen un espectro y una actividad antimicrobiana superponible a los que les precedieron, y son igualmente afectados por los mecanismos de resistencia ya conocidos y sólo se diferencian en algunas de sus características farmacocinéticas. El estudio de sensibilidad a todos y cada uno de ellos, además de ser prácticamente imposible, carece de interés tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico.

En la práctica, cuando se procede a la realización de un antibiograma se selecciona un número limitado de antibióticos como representantes de las diferentes familias y clases. La información que se obtenga debe permitir:

- a) Conocer y definir el perfil de sensibilidad de un microorganismo determinado.
- b) Facilitar la caracterización de los mecanismos de resistencia.
- c) Ofrecer opciones terapéuticas para la correcta selección del tratamiento antimicrobiano y
- d) Evaluar los cambios en los comportamientos habituales de sensibilidad.

Atendiendo a estos criterios, el grupo MENSURA y otros grupos internacionales, como el CLSI, indican los antibióticos incluidos habitualmente en el antibiograma de microorganismos determinados, así como los que podrían incluirse en un segundo nivel<sup>13</sup>. En la Tabla 2 se muestran los antibióticos que se estudian de rutina en los microorganismos seleccionados en el presente estudio. Estos antibióticos son a su vez seleccionados por los diferentes países, siguiendo el criterio del CLSI.

**Tabla 2.** Grupos de antibióticos que deberían ser considerados de rutina para la prueba de sensibilidad por los laboratorios de microbiología clínica de la Región de Latinoamérica y el Caribe\*. Microorganismos seleccionados.

<b>Microrganismo</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
	Estudiar de manera primaria e informar	Estudiar de manera primaria e informar selectivamente
<i>Staphylococcus</i> spp.	Oxacilina Penicilina	Azitromicina/claritromicina/ eritromicina Clindamicina Trimetropim-sulfametoxazol Vancomicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima Gentamicina Piperacilina-ticarclina	Amikacina Aztreonam Cefepima Ciprofloxacina Imipenem Tobramicina
<i>Acinetobacter</i> spp.	Ceftazidima Imipenem	Amikacina/Gentamicina/Tobramicina Piperacilina-tazobactam Cefotaxima Ciprofloxacina
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ampicilina Cefalotina Gentamicina	Amikacina Cefotaxima Cefepime Ciprofloxacina Cloranfenicol <sup>a</sup> Trimetoprim-sulfametoxazol Imipenem
<i>Haemophilus</i> spp.	Ampicilina Trimetoprim-sulfametoxazol	Cefotaxima Cefuroxima sódica) Cloranfenicol Meropenem
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Eritromicina Oxacilina Trimetoprim-sulfametoxazol	Clindamicina Levofloxacina Tetraciclina Vancomicina Cloranfenicol <sup>a</sup>

\* Tabla adaptada de *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteen Informational Supplement*. CLSI document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pennsylvania, USA, 2006.

<sup>a</sup> El cloranfenicol puede ser probado e informado en caso de aislamientos extraintestinales de *Salmonella* spp.

### 1.3. DETERMINANTES DEL DESARROLLO DE RESISTENCIAS

Los factores que influyen sobre el desarrollo de resistencias<sup>14</sup> y que, por tanto, pueden ser elementos de control, son numerosos y diversos. Estos factores determinantes se pueden agrupar en cuatro categorías. El primer grupo se relaciona con las características moleculares de los patógenos, como la virulencia, transmisibilidad, y posibilidades de supervivencia. Además, el progreso en la identificación microbiológica y la identificación de patógenos infecciosos es probable que disminuya la incertidumbre diagnóstica y mejore los patrones de prescripción de antimicrobianos. El segundo grupo de determinantes está ligado a los prescriptores de antibióticos, los médicos, quienes podrían modificar sus patrones de prescripción. El tercer grupo se relaciona con las características de los pacientes y factores relacionados del huésped. Incluye las tasas de infección y las características de los casos, y también las actitudes de los consumidores y los patrones globales de migración. El cuarto grupo de determinantes está ligado a los factores “*macro*” relacionados con el ambiente de atención de salud. Estos factores incluyen las políticas reguladoras que podrían influir en el uso de antibióticos, las prácticas de control de infecciones, el desarrollo tecnológico y el descubrimiento de nuevos medicamentos.

Algunas actividades humanas exacerban la resistencia antibiótica, mediante el ejercicio de presión selectiva en el medio, o mediante la facilitación de la diseminación de los microorganismos resistentes<sup>15</sup> (Cuadro 1). El uso de antibióticos produce presión selectiva en el medio, y existen datos que sugieren que el número de pacientes que consumen antibióticos en los países en desarrollo está aumentando. Muchos de estos cambios se relacionan con el aumento del poder adquisitivo y el mejor acceso a la salud, y con el cambio en los patrones de enfermedades, como las infecciones oportunistas relacionadas con el VIH/SIDA. Los factores que facilitan la diseminación de los microorganismos resistentes están particularmente extendidos en los países en vías de desarrollo, en los que la debilidad del sistema sanitario dificulta las medidas de control de infección nosocomial, y en donde los sistemas de vigilancia epidemiológica no disponen de los recursos necesarios para su correcto funcionamiento.

En muchos países en desarrollo, el uso de antibióticos para el tratamiento de personas y animales no está sujeto a ninguna regulación, y los antibióticos se pueden adquirir libremente en las farmacias, tiendas generales e incluso en puestos del mercado. Esto ocasiona un uso amplio y descontrolado de antibióticos, y los pacientes a menudo no completan el tratamiento, ya que no lo pueden pagar. En muchos países en desarrollo los antibióticos se producen localmente, sin seguir los estándares de calidad de manera consistente.

**Cuadro 1.** Actividades humanas que exacerban la resistencia.

<p><b>PRESIÓN SELECTIVA</b></p> <p>Uso antibiótico apropiado en la quimioterapia</p> <p>Uso de un repertorio estrecho de antibióticos en la mayoría de los pacientes</p> <p>Uso inadecuado y abuso de antibióticos en los seres humanos</p> <p>Uso inadecuado y abuso de antibióticos en agricultura</p> <p>Uso de antibióticos de pobre calidad</p> <p><b>DISEMINACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES</b></p> <p>Control de la infección inadecuado en las instituciones sanitarias</p> <p>Carencias en higiene, saneamiento y salud pública</p> <p>Falta de vigilancia, y en consecuencia, detección tardía</p>
---

## 1.4. INFECCIÓN NOSOCOMIAL Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Las infecciones adquiridas en el medio hospitalario, o infecciones nosocomiales, comprometen la capacidad de los hospitales de evitar las muertes y reestablecer la salud en todo el mundo. Estas infecciones constituyen una de las principales causas de mortalidad hospitalaria. Teniendo en cuenta una estimación de los datos de Sudáfrica<sup>16</sup>, se diría que la infección nosocomial afecta al 15% de los pacientes hospitalizados, y conlleva una tasa asociada de mortalidad del 5%. Otros estudios señalan que entre el 5% y el 10% de los pacientes ingresados en hospitales que atienden ca-

sos agudos adquieren una o dos infecciones nosocomiales. Con respecto a los pacientes sometidos a cirugía, el riesgo de desarrollar una infección asociada a la atención clínica es del 10%<sup>17</sup>. Más del 60% de las infecciones nosocomiales se corresponden con infecciones de tres localizaciones: neumonías, infecciones del tracto urinario e infecciones primarias del torrente sanguíneo, todas ellas relacionadas con dispositivos médicos. Casi el 70% de estas infecciones son resistentes a uno o más antibióticos<sup>18</sup>.

Las infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a los antibióticos empeoran el pronóstico del paciente y aumentan los costos de su atención y la duración de la estancia hospitalaria. Además de la presión de selección del medio hospitalario, estos establecimientos también albergan hospedadores vulnerables, y por tanto, la diseminación de una cepa resistente puede tener consecuencias muy graves. Cabe mencionar especialmente la bacteriemia nosocomial por bacilos gramnegativos en pacientes graves, que se asocia con elevada morbilidad<sup>19</sup>. En los hospitales terciarios, cerca del 60% de los hemocultivos positivos obtenidos de pacientes con infecciones nosocomiales corresponden a microorganismos gramnegativos.<sup>5</sup>

A pesar de que los microorganismos que ocasionan problemas en los países desarrollados son los mismos que los de los países en desarrollo<sup>20</sup>, en estos últimos contribuyen también las dificultades financieras, la falta de personal, la sobreocupación hospitalaria y la falta de recursos médicos adecuados, todo ello unido a una falta de reconocimiento de que el control de la infección es costoeficaz.

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es quizás el factor más importante en el desarrollo de la resistencia a esos medicamentos<sup>21</sup>. Aunque se realizan pocas prescripciones en los hospitales, el uso institucional de antibióticos está muy extendido. Además, en los hospitales, casi el 30% de los antibióticos se administra para prevenir infecciones quirúrgicas. Un estudio reciente en un hospital universitario<sup>22</sup> muestra la relación entre el uso de determinados antibióticos y el desarrollo consecuente de resistencia a los antibióticos en bacterias gramnegativas que causan infecciones nosocomiales. Es sabido que las infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes empeoran el pronóstico de los pacientes inmunocomprometidos.

tidos, debilitados o ancianos. No obstante, incluso al margen de esas circunstancias, las infecciones hospitalarias no sólo son difíciles de tratar, sino que además retrasan el alta hospitalaria del paciente y aumentan significativamente el costo de la atención sanitaria<sup>23</sup>

### **1.5. IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA ANTI BIÓTICA ANTE UNA POSIBLE PANDEMIA DE INFLUENZA**

Las características clínicas y patofisiológicas de la mayoría de las infecciones bacterianas son mucho mas complejas que el modelo “*un microorganismo, una enfermedad*”, porque los efectos patofisiológicos de muchos agentes infecciosos, en especial el virus de la influenza, modifican los efectos de los agentes coinfecciosos. Los mecanismos que participan en dichas interacciones incluyen la ruptura de las barreras físicas a la invasión tisular, disminución de la motilidad ciliar limpiadora, destrucción, depresión y disregulación del sistema inmune, aumento de la expresión de receptores y aumento de la adherencia a células epiteliales, aumento de la aerosolización y dispersión de agentes coinfectantes, producción de anticuerpos que bloquean la respuesta inmune a otros agentes, sobrerregulación de expresiones de genes que codifican toxinas. La interacción entre la influenza y otros patógenos respiratorios determina con frecuencia la tasa de ataque, la naturaleza y gravedad de los cuadros clínicos y el modo, dirección y velocidad de difusión de los agentes coinfectantes en diferentes poblaciones, localizaciones y lugares<sup>24</sup>. En la epidemia de influenza de 1918 y siguientes, una de las principales causas de mortalidad era la bronconeumonía que seguía al cuadro viral. En esta situación, el disponer de arsenal terapéutico eficaz para tratar sobre todo *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*, es una de las claves para disminuir el impacto de la posible pandemia de influenza. El disponer de información actualizada y veraz sobre las resistencias antibióticas de estos microorganismos permitirá el inicio precoz de tratamientos empíricos eficaces.

## 1.6. CONSECUENCIAS ECONÓMICAS DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Cuando aumentan las resistencias, los médicos cambian sus prescripciones de antibióticos antiguos a otros de desarrollo más reciente, las personas en la comunidad y los trabajadores de salud toman medidas adicionales para prevenir la transmisión de agentes infecciosos y los pacientes infectados no responden a los antiguos tratamientos. Estos tres componentes constituyen la carga de las resistencias, con importante impacto económico en los sistemas de salud.

En las áreas donde existen microorganismos resistentes, los médicos emplean fármacos alternativos más que la medicación que hubiera sido preferible por motivos de coste, esquema de dosis, o efectos secundarios, en ausencia de resistencia. Esta sustitución ocurre en todos los pacientes, no sólo en los portadores de microorganismos resistentes o en los pacientes con infecciones que no responden al tratamiento habitual. Por ejemplo, el empleo de amoxicilina –clavulánico en lugar de amoxicilina para el tratamiento de las infecciones de oídos ocasiona un incremento del costo de US \$20 millones al año<sup>25</sup>.

Se conoce poco sobre los costos de las políticas de control que se han adoptado como respuesta a la preocupación por la transmisión de cepas resistentes. Un estudio sobre la costo-efectividad de las medidas para prevenir la transmisión de enterococo resistente a vancomicina puso de manifiesto que, requerir a todas las visitas y personal de salud que trabajan en una Unidad de Cuidados Intensivos llevar gorros y guantes, aumenta el costo anual en US \$70.000, pero, sin embargo, esa intervención ahorró más de US \$490.000 al prevenir la transmisión de este microorganismo<sup>26</sup>.

Las infecciones debidas a SAMR tienden a aumentar los costos en los pacientes infectados frente a los no infectados entre un 44 y un 244%, además del incremento en el riesgo de mortalidad<sup>27</sup>. La amplia disparidad de costos se relaciona probablemente con las diferentes estrategias de investigación, incluyendo las medidas de severidad de enfermedad, el tipo de información empleada para calcular los costos del paciente hospitalizado y la localización de la infección.



En los países en vías de desarrollo, la mejora de la recogida de datos, con mayor calidad y rigor, sería extremadamente útil para estimar la carga económica de la resistencia antibacteriana. Probablemente es más útil para la toma de decisiones clínicas el conocer estimaciones específicas para patógenos o enfermedades concretas<sup>28</sup>.

En los Estados Unidos de América se estima que el costo anual de la resistencia a los antibióticos entre los pacientes de consulta externa se encuentra entre US\$ 400 millones\* y \$18,6 mil millones<sup>29</sup>. Los costos correspondientes a los pacientes hospitalizados podrían ser varias veces más altos. Aunque existen pocas publicaciones sobre la carga económica en los países en desarrollo, existen algunos datos al respecto, específicamente sobre el tratamiento de tuberculosis multidrogorresistente: se estima que el tratamiento de un caso de tuberculosis multidrogorresistente es 50 veces más alto que el tratamiento de un caso de tuberculosis sin resistencia.

En el mejor escenario, el fracaso del tratamiento debido a la resistencia ocasiona la carga equivalente a un nuevo caso de infección, dado que la infección ha de ser tratada de nuevo. Los tratamientos de segunda línea son más costosos, requieren pautas posológicas más complicadas, tienen más efectos secundarios e incluso pueden requerir un mayor grado de atención médica. Los pacientes que sufren infecciones resistentes permanecen infecciosos por más tiempo, y por tanto, tienen más probabilidades de transmitir los patógenos que portan. Todos estos factores incrementan los costos de este tipo de infecciones.

Además, cuando se sospecha la presencia de microorganismos resistentes, aunque no estén muy extendidos, las infecciones por microorganismos potencialmente susceptibles a antimicrobianos de menor espectro son tratadas con agentes de segunda línea, más caros,. Debido a la prevalencia de resistencias antimicrobianas se necesitan ensayos clínicos para evaluar la eficacia de nuevos medicamentos, se debe volver a entrenar a los profesionales de la salud, la producción de medicamentos se modifica y los establecimientos se han de abastecer de medicamentos en respuesta a cambios de políticas. En los países en desarrollo, estos factores pueden aumentar la mortalidad por infecciones frecuentes. Algunos factores como la pobre sanitización,

---

\* Todos los costos en esta tesis se expresan en dólares estadounidenses (US\$).

la falta de agua potable y el incremento de pacientes inmunocomprometidos debido a la epidemia de VIH/SIDA, hacen que aumente el costo –y las consecuencias- de las resistencias antimicrobianas.

## **1.7. RES PUESTA AL DES ARROLLO DE RESISTENCIAS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS**

### **1.7.1. Respuesta desde las Instituciones Nacionales de Salud Pública**

La vigilancia es fundamental para cualquier estrategia de contención de las resistencias antibióticas. Ha de proporcionar los datos requeridos para localizar el problema, monitorizar su crecimiento, transmisión y distribución geográfica, y determinar el impacto de intervenciones con la intención de contenerlas. Sin embargo, las barreras para establecer sistemas de vigilancia son altas, particularmente para las naciones más pobres, dado la gran inversión inicial que se requiere.

Para una vigilancia de las resistencias oportuna, confiable y veraz se requiere que la red de vigilancia de las resistencias a nivel nacional cumpla los siguientes requisitos:

- a) Toma de muestras aleatoria o bien el total de los casos. En ambas situaciones, se han de definir la procedencia y proceso que siguen las muestras previo a la llegada a los laboratorios.
- b) Resultados de laboratorio (tipificación y estudio de sensibilidad) reproducibles. El laboratorio ha de someterse periódicamente a procesos de control de calidad, tanto externos como internos.
- c) Análisis y publicación de los resultados, con amplia distribución entre los tomadores de decisiones tanto dentro de los países, como en el entorno internacional.
- d) Reflejo de la información en guías de práctica clínica o manuales de tratamiento, con dos propósitos: uno, adecuar el empleo empírico de los antibióticos al perfil de resistencias existentes en el país y, dos, racionalizar el uso de antibióticos para la contención de las resistencias.

### **1.7.2. Respuesta desde las Instituciones Internacionales de Salud Pública y Organizaciones Científicas**

En el momento actual, existen varios programas activos en la Región. Algunos son promovidos por organizaciones multilaterales, como la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Panamericana de Enfermedades Infecciosas, programas nacionales de vigilancia, y la información obtenida por estudios multicéntricos financiados por compañías farmacéuticas internacionales<sup>30</sup> (ver Tabla 3).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), Oficina Regional de la OMS para las Américas, fue consciente desde mediados de la década de los 80 de la creciente amenaza para el control de las infecciones bacterianas que supone el desarrollo de las resistencias en los países de la Región. Por este motivo, propuso la monitorización de la resistencia a los antibióticos en la Región, organizando la red de vigilancia a las resistencias en el año 1996. Esta red comprende actualmente un total de 70 hospitales en 30 ciudades de 19 países de Latinoamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela) y una sub-región, el Caribe Inglés, cubierta por el Centro Epidemiológico del Caribe (CAREC, por sus siglas en inglés *Caribbean Epidemiological Center*). Como consecuencia de las actividades de la red, se mejoró progresivamente la infraestructura de los laboratorios y la capacitación del personal.

**Tabla 3.** Redes y proyectos de vigilancia a las resistencias antimicrobianas activos en Latinoamérica, 1996-2007.

Nombre	Años de actividad	Sujeto de vigilancia	Países participantes	Soporte financiero
<b>SENTRY</b>	1997-2001	Microorganismos comunitarios y Nocosomiales	Hospitales centinelas de EEUU y Latinoamérica (10 centros)	Bristol Meyer Squibb
<b>PROTEKT-US</b> (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide-Telithromycin in the US)	1999-2002	Microorganismos respiratorios ( <i>S. pneumoniae</i> y <i>H.influenzae</i> )	EEUU	Aventis
<b>MYSTIC</b> (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection)		Microorganismos gramnegativos ( <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i> ) frente a Meropenem	EEUU, países seleccionados de Latinoamérica, Europa y Asia	Astra-Zeneca
<b>ALEXANDER PROJECT</b>	1998-2002	Microorganismos respiratorios comunitarios	Red mundial. En América, centros seleccionados de Brasil, México y EEUU	Glaxo Smith Kline
<b>OMS – WHO NET</b> (Global Strategy for the containment of Antimicrobial Resistente)	2001 – actualidad	Microorganismos según síndromes clínicos	Estados miembros de la OMS	OMS
<b>Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos</b>	1996 – actualidad	Ver Tabla 6	Ver Tabla 7	OPS – OMS USAID

A través de esta red de vigilancia creada por la OPS se ha recopilado la información sobre los patrones de resistencia antibiótica en los países integrantes de la misma. Los resultados de los laboratorios se discuten anualmente en reuniones regionales, pero hasta el momento no había existido información suficiente que permitiera un análisis de tendencias sobre las resistencias en los diferentes países de la Región.

Este análisis sobre las diferencias dentro de la Región en los patrones de resistencia se considera necesario desde finales de los 90<sup>31</sup>, dado que la vigilancia de las resistencias está ya establecida para detectar las tendencias en la resistencia y guiar el uso de antibióticos. La familiarización por parte de los clínicos con las tendencias y prevalencia de resistencias antibióticas facilita la identificación precoz de individuos portadores de microorganismos resistentes<sup>32</sup>. Esto permite realizar el aislamiento de los pacientes de manera precoz, minimizando el riesgo de infección nosocomial.

A pesar de la existencia de todos estos medios de vigilancia de las resistencias, la mayoría de los médicos que prescriben antibióticos no son conscientes de los resultados de la vigilancia, y por tanto no adoptan los cambios necesarios en el uso de antibióticos de manera coherente con los hallazgos de la vigilancia. Por todo ello resulta prioritario solucionar esta brecha de información de los clínicos, y acercar los hallazgos de la vigilancia a las resistencias a la toma de decisiones en la práctica clínica.

A modo de resumen de esta introducción, el problema de las resistencias a los antimicrobianos ocasiona serias consecuencias en términos de morbilidad, así como económicos, tanto para los países en desarrollo como para los desarrollados. Las infecciones nosocomiales revisten particular gravedad, dado el impacto en pacientes en situación crítica e inmunodeprimidos. La vigilancia de las resistencias es una herramienta fundamental para guiar la toma de decisiones clínicas, así como las políticas de control de antibióticos. Un sistema fidedigno de vigilancia de las resistencias se sustenta en la calidad de las redes de laboratorios, y en el empleo de métodos estandarizados para la detección de resistencias, de forma que sus resultados sean comparables. Las diferentes redes o sistemas de vigilancia de resistencias, principalmente internacionales, disponibles en el momento actual están financiadas en su mayoría por la industria farmacéutica. En este contexto, la Red de Vigilancia/Monitoreo de las Resistencias creada por la OPS

en 1996 constituye una fuente fiable de información por el tiempo que lleva en funcionamiento, la utilización de estándares de laboratorio, la cobertura de los distintos países, y la ausencia de conflictos de interés. Sin embargo, hasta la fecha no se han analizado los datos recogidos por la Red en su conjunto, con el objetivo de analizar las tendencias y realizar comparaciones entre países.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Existen múltiples estudios que indican que las resistencias antibióticas podrían estar aumentando en los países en desarrollo, tanto en microorganismos comunitarios como nosocomiales. En la mayoría de las ocasiones, las conclusiones sobre las tendencias de las resistencias antibióticas se derivan de valoraciones puntuales de la prevalencia o incluso de estudio de casos, dado que la vigilancia epidemiológica sistemática de este problema de salud no existe o es muy limitada. En la presente tesis se analizan en conjunto los datos disponibles para los países de Latinoamérica, respecto a los patógenos comunitarios y hospitalarios más comunes.

Las redes de vigilancia de las resistencias, constituidas por los laboratorios nacionales de salud pública de los países integrantes, ofrecen la oportunidad de dar seguimiento a la magnitud y tendencias de las resistencias antibióticas. La recogida periódica y análisis de la información ha de ser insumo de las guías y protocolos de tratamiento tanto empírico como etiológico de enfermedades infecciosas, y ha de permitir adaptar las mismas a la situación nacional específica.

En Latinoamérica, las resistencias a antibióticos han mantenido una tendencia creciente desde el año 2000, en particular los microorganismos aislados en los hospitales, con una magnitud específica para los diferentes países de Latinoamérica.

## **Objetivos**

1. Describir el desempeño de la red de vigilancia a lo largo del periodo de estudio, con indicadores de actividad y de calidad de los laboratorios, incluyendo estandarización de las técnicas.
2. Describir la prevalencia de resistencia antibiótica en la Región, para los diferentes años de estudio, mediante una estimación promedio de las resistencias notificadas por los países participantes en la Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos.



3. Determinar la tendencia a lo largo del periodo 2000 - 2004 que ha sufrido la resistencia antibiótica en Latinoamérica, analizando de manera individualizada microorganismos seleccionados sometidos a vigilancia.
4. Realizar un análisis geográfico de los datos de resistencia para el año 2004, que permitirá identificar aquellos países con mayor nivel de resistencia antibiótica para cada uno de los microorganismos en estudio.

### **3. METODOLOGÍA**

### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es observacional descriptivo, pudiéndose considerar ecológico, ya que se analizaron los datos agregados de la población, y no de individuos concretos. El estudio es transversal para describir la prevalencia a resistencias en cada año de estudio, desde 2000 a 2004. En el análisis de tendencias en el periodo mencionado, es un estudio longitudinal retrospectivo.

Los estudios ecológicos tienen como propósito describir en términos cuantitativos la relación entre la frecuencia y la variación geográfica de un evento relacionado con la salud, y la frecuencia y variación concomitante de una característica entre diferentes grupos de población.

El término *ecológico* deriva del uso frecuente de áreas geográficas como la base para definir conglomerados o grupos de personas como unidades de observación y análisis. Los estudios ecológicos son muy utilizados en epidemiología, dado que son relativamente económicos y generalmente se realizan en poco tiempo. Sin embargo, ha de tenerse cuidado al interpretar estos estudios que, aunque pueden estar menos sujetos a los efectos aleatorios de medida de la exposición, pueden incurrir en problemas de confusión

En este estudio se describe variabilidad en los resultados, que es la tendencia a lo largo del tiempo. Desde una perspectiva de salud pública, las asociaciones ecológicas pueden ser de gran interés en sí mismas, por ejemplo, en este estudio, se pueden determinar los países con mayores tasas relativas de resistencias antibióticas y priorizar las intervenciones preventivas en estos países.

## 3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos sobre resistencia antibiótica fueron recogidos de los informes anuales procedentes de la *Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos*. Esta red comenzó a funcionar en 1996, centrada en la vigilancia a los agentes entéricos, y, en ese momento, participaban ocho laboratorios de referencia de la región: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú y Venezuela. Los países, a su vez, se comprometieron a mantener el apoyo a los centros de referencia nacional. Éste es la cabeza de la red nacional que compila la información sobre la identificación de especies aisladas y su sensibilidad a los antibióticos. Asimismo, el centro de referencia nacional se encarga de verificar que se apliquen los principios de garantía de calidad en cada uno de los laboratorios de la red nacional, y es responsable de hacer la evaluación del desempeño.

En el análisis del desempeño de la *Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos*, en el periodo 2001-2004, se describirá la extensión de la misma, respecto al número de países, centros participantes y el número de cepas estudiadas.

La información procede de los informes elaborados por OPS/OMS desde el año 2001 al 2005, en los que se recoge la información proporcionada por los laboratorios nacionales de referencia de cada país, que a su vez han integrado los datos de los laboratorios centinela de la red nacional. Esta información se discute en la Reunión anual de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos y posteriormente se publica por la OPS<sup>33 34 35</sup>.

### 3.2.1 Principales términos utilizados

De acuerdo con los CLSI (2006), los siguientes criterios de interpretación se basan en las dosis habituales de los antibióticos y vía de administración.

**Sensible (S):** Las cepas aisladas son inhibidas por las concentraciones que el antibiótico alcanza normalmente cuando se usa la dosis recomendada para la localización de la infección.

**Intermedio (I):** Incluye cepas con CIM del antibiótico que se aproximan a los niveles obtenibles en sangre y tejidos, y para los que la tasa de respuesta podría ser menor que para las cepas sensibles. Esta categoría implica eficacia clínica en lugares corporales donde los medicamentos se concentran fisiológicamente (Ej. antibióticos  $\beta$ -lactámicos o quinolonas en orina) o cuando se puede emplear una dosis más alta de lo normal (Ej.  $\beta$ -lactámicos). Esta categoría también incluye una zona intermedia, que debería prevenir de factores técnicos menores e incontrolados de producir discrepancias mayores en la interpretación, especialmente para medicamentos con estrechos márgenes de farmacotoxicidad.

**Resistente (R):** Las cepas no son inhibidas por las concentraciones que el antibiótico alcanza normalmente cuando se usa la dosis recomendada para la localización de la infección.

### 3.2.2. Métodos de laboratorio

El objetivo de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana es predecir *in vivo* el éxito o el fracaso de la terapia antibiótica. Las pruebas se realizan *in vitro*, y la medida del crecimiento de un determinado organismo a un fármaco o fármacos particulares. Las pruebas se realizan en condiciones estándar, de manera que los resultados son reproducibles.

En el presente estudio, los antibiogramas se realizaron con la técnica de Kirby-Bauer de difusión en disco, o con métodos automatizados. Los resultados que se presentan son de aislamientos en casos humanos.

Los decimales de 0,5 a 0,9 se aproximaron al entero superior, y de 0,1 a 0,4 al entero inferior.

Los puntos de corte empleados coinciden con los indicados por el CLSI (2006), y el detalle se encuentra en dicha publicación.

### 3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Aunque la Red se encuentra funcionando desde el año 1997, en el presente estudio se incluyen los datos sobre las resistencias antimicrobianas desde el año 2000 hasta el año 2004.

Los microorganismos estudiados por la red se muestran en la Tabla 4. Siguiendo el criterio de número de aislamientos, se seleccionaron entre los microorganismos de origen comunitario, *E. coli* de procedencia comunitaria, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. flexnerii*. Entre los organismos de origen hospitalario, se seleccionaron *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *E. coli* de procedencia hospitalaria y *S. aureus*.

Se descartó el análisis de *Salmonella* spp, tanto comunitaria y hospitalaria, por la heterogeneidad de especies incluidas en determinados países y años, que en los últimos años de estudio pueden ser informadas de manera diferenciada. Esta situación no permite obtener conclusiones sobre la tendencia de las resistencias.

Los antibióticos estudiados por la Red se detallan en la Tabla 5. Entre los antibióticos enumerados, cada laboratorio nacional selecciona aquellos frente a los que prueba la sensibilidad de los aislamientos recibidos.

**Tabla 4.** Bacterias vigiladas en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibiótico.

Microorganismos de origen comunitario	
Bacterias entéricas	Salmonella
	Shigella Dysenteriae
	Escherichia coli
	V. cholerae
Bacterias no entéricas	Haemophilus influenzae
	Streptococcus pneumoniae
	Neisseria meningitidis
Microorganismos de origen hospitalario	
	Salmonella spp
	Acinetobacter spp
	Pseudomona aeruginosa
	Escherichia coli
	Klebsiella spp
	Enterobacter cloacae
	Staphylococcus aureus
	Enterococcus spp

Para cada microorganismo incluido en el presente trabajo, se seleccionaron aquellos antibióticos indicados por los ISLC frente a los que los países informaban de prevalencia de resistencias. Los microorganismos y antibióticos seleccionados se encuentran en la Tabla 6.

**Tabla 5.** Antibióticos estudiados por los laboratorios integrantes de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (en orden alfabético).

Ácido Nalidíxico	Eritromicina
Amikacina	Estreptomicina
Amoxicilina	Estreptomicina de alta carga
Amoxicilina-clavulánico	Furazolidona*
Ampicilina	Gentamicina
Ampicilina-sulbactam	Gentamicina de alta carga
Azitromicina	Imipenem
Azlocilina	Levofloxacin
Aztreonam	Lomefloxacin
Cefaclor	Meropenem
Cefaloridina	Minociclina
Cefalotina	Nitrofurantoína
Cefazolina	Norfloxacin
Cefepime	Oxacilina
Cefoperazona	Ofloxacin
Cefotaxima	Penicilina
Cefotaxima-clavulánico	Pefloxacin
Cefoxitina	Piperacilina
Ceftazidima	Piperacilina-tazobactam
Ceftazidima-clavulánico	Rifampicina
Ceftriaxona	Sulfatiazol
Cefuroxima	Sulfixozazol
Ciprofloxacino	Teicoplanina
Claritromicina	Tetraciclina
Clindamicina	Ticarcilina
Cloranfenicol	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Colistina	Tobramicina
Doxiciclina	Vancomicina

\* Extrapolar sensibilidad de nitrofurantoína a furazolidona

La base de datos se realizó con el programa SPSS © v12, Illinois, Chicago, en la que cada registro corresponde a un país/microorganismo/año. Estos registros se introdujeron sólo si existía un número mayor o igual a 10 cepas estudiadas. Se incluyeron las cepas aisladas en humanos, excluyendo los aislamientos en alimentos o animales.

En el caso de *Shigella*, sólo se incluyó la información correspondiente a la especie *flexnerii*, descartándose la información referente a especies sin identificar.



**Tabla 6.** Microorganismos y antibióticos seleccionados para el presente estudio.

Microorganismo	Antibiótico	Recomendado por OMS* <sup>36</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol	S
	Oxacilina	S
	Eritromicina	S
	Tetraciclina	N
	Cloranfenicol	S
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina	S
	Trimetoprim-sulfametoxazol	S
	Cefotaxima	N
	Cefuroxima sódica	N
	Cloranfenicol	S
<i>Shigella flexnerii</i>	Ampicilina	S
	Trimetoprim-sulfametoxazol	S
	Ciprofloxacina	N
	Gentamicina	N
	Cloranfenicol	S
<i>E. coli</i> (de origen comunitario)	Ampicilina	S
	Trimetoprim-sulfametoxazol	S
	Ciprofloxacina	N
	Gentamicina	S
	Nitrofurantoina	N
<i>Staphylococcus aureus</i> (de origen hospitalario)	Trimetoprim-sulfametoxazol	N
	Oxacilina	S
	Eritromicina	N
	Ciprofloxacina	N
	Gentamicina	N
	Rifampicina	N
	Vancomicina	N
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima	N
	Gentamicina	N
	Piperacilina	N
	Amikacina	N
	Ciprofloxacina	N
	Imipenem	N

\* S: Si - N: No

Microorganismo	Antibiótico	Recomendado por OMS* 38
<i>Acinetobacter</i> spp.	Ciprofloxacina	N
	Gentamicina	N
	Amikacina	N
	Ceftazidima	N
	Imipenem	N
	Piperacilina-tazobactam	N
	Ampicilina-sulbactam	N
<i>E coli</i> (de origen hospitalario)	Trimetoprim-sulfametoxazol	S
	Ampicilina	S
	Ciprofloxacina	N
	Gentamicina	S
	Amikacina	N
	Ceftazidima	N

---

\* S: Si - N: No

Respecto a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, se seleccionó la información correspondiente a todas las edades; si no estuvo disponible, en pacientes mayores o iguales de 5 años, no se incluyen las muestras en niños menores de 5 años.

En el caso de inconsistencias entre la información se tomó siempre el valor publicado más recientemente. Así, en Ecuador, respecto a *E coli* de procedencia comunitaria, los datos del año 2000 indican que se estudiaron 6.341 cepas, pero ese dato aparece corregido en la edición de 2003, indicando el estudio de sólo 3.453 cepas. De manera que se tomó el valor publicado en 2003 para introducirlo en la base de datos.

### 3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables ecológicas son propiedad de grupos, en este caso, cada unidad de estudio es un país. Se han usado diferentes términos, como factores a nivel macro, ecológicos, a nivel de población o grupales, para referirse a los factores definidos por encima de los individuos.

En este estudio, los grupos de individuos se consideran los países, y las diferentes variables del estudio los caracterizan. El uso de estas variables tiene un riesgo, ya que cuanto mayor sea la heterogeneidad dentro del grupo, es mayor el error de medida cometido al agregar el grupo<sup>37</sup>. Esto se puede apreciar en el cálculo de las medias regionales de resistencias.

Se recogió información sobre las siguientes variables:

### **1. Variables dependientes**

- Resistencia antibiótica, considerando la resistencia frente a cada antibiótico probado como una variable dependiente diferente. La lista de antibióticos detallada se encuentra en la Tabla 5.

Se trata de una variable cuantitativa continua, en la que se indica la proporción de cepas resistentes a un antibiótico dado.

### **2. Variables independientes**

#### **- Variables nominales:**

- País de procedencia de los datos
- Año de los datos
- Microorganismo estudiado

#### **- Variables cuantitativas:**

- Número total de cepas estudiadas

Los datos se introdujeron en una base de datos elaborada específicamente para este proyecto, en el programa informático SPSS 10.0 ®, Chicago, Illinois.

### **3. 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el siguiente procedimiento:

#### **3.5.1. Análisis descriptivo**

Se realizaron medidas de frecuencia, medidas de tendencia central y dispersión, acompañadas de sus intervalos de confianza para las variables cuantitativas.

En cada uno de los microorganismos seleccionados, y frente cada antibiótico específico estudiado, para cada año de los cinco años de estudio, se informa sobre el número de países que realizaron la prueba de susceptibilidad, y se calculó la media de los porcentajes de resistencias a antibióticos seleccionados, junto con su desviación estándar, error estándar de la media, e intervalos de confianza al 95% para la media. Además, se recogen los valores mínimo y máximo de la proporción de resistencias.

La media calculada de las proporciones no está ponderada según el número de cepas estudiado en cada país, con el fin de evitar que los países que aportaban mayor número de cepas en estudio arrastraran la media regional hacia sus valores.

#### **3.5.2. Análisis de tendencias**

La comparación entre los datos de resistencias según los diferentes años se realizó, en primer lugar, mediante una prueba de  $\chi^2$  de tendencia lineal. Posteriormente, se representaron gráficamente las medias regionales encontradas.

Una serie temporal consiste en una serie de observaciones hechas de manera secuencial a lo largo del tiempo. En esta tesis, se trata de una serie temporal discreta, dado que las observaciones se toman de manera anual, a pesar de que la variable medida es una variable continua. El hecho especial del análisis de series temporales es que las observaciones son normalmente NO independientes, y el análisis debe de tener en cuenta el orden temporal de las observaciones. Cuando las observaciones sucesivas son dependien-

tes, se pueden predecir valores futuros desde las observaciones pasadas. En el caso de las resistencias antibióticas, se trata de una serie **estocástica**, en la que el futuro sólo es parcialmente determinado por los valores del pasado, de manera que es imposible realizar predicciones exactas, y se debe de reemplazar por la idea de que los valores futuros siguen una distribución de probabilidad, la cual está condicionada por el conocimiento de los valores pasados<sup>38</sup>.

Se pueden marcar diferentes objetivos en el análisis de series temporales: descripción, explicación, predicción y control. En el presente estudio, el objetivo es la descripción de las resistencias antibióticas, presentando los resultados en un gráfico, en el que se aprecian las variaciones a simple vista. La tendencia temporal puede ser definida como variaciones en la media, a largo plazo. Una limitación metodológica de esta definición es conocer qué significa “a largo plazo”, en el estudio actual se disponen de mediciones a lo largo de cinco años, temporalidad que puede ser insuficiente para describir una tendencia en las resistencias antibióticas.

En la bibliografía consultada<sup>5,6</sup>, se recomiendan algunas pruebas estadísticas para el análisis de tendencias en datos no paramétricos, tales como la prueba de Kendall, la prueba de Sen para la medida de la pendiente y la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney. Sin embargo, no fue posible aplicar estas pruebas a los datos recogidos por el limitado número de observaciones en el tiempo (5 años).

Debido a que las resistencias se informan como porcentaje de cepas resistentes a un antibiótico dado, se trata de una variable cuantitativa continua, y se compararon los datos dentro de cada grupo y entre los mismos, mediante una prueba de ANOVA para comparación de las medias.

Se acepta el uso del estadístico  $\chi^2$  como prueba no paramétrica cuando el número de parámetros que afecta la distribución es bastante grande. Dado que la distribución  $\chi^2$  se sostiene asintóticamente frente todas las posibles distribuciones de probabilidad bajo la hipótesis nula, la distribución se considera asintóticamente no paramétrica, de libre distribución y robusta<sup>39</sup>.

### 3.5.3. Análisis espacial

En el análisis de los resultados de la red, los países fueron agrupados en tres grandes áreas geográficas: América Central, Área Andina y Cono Sur. Dentro de América Central se encuentran México, Nicaragua, Guatemala, Costa Rica, Cuba, Panamá y Honduras. El Área Andina comprende Colombia, Venezuela, Perú, Brasil y Bolivia. En el Cono Sur están Uruguay, Paraguay, Argentina y Chile.

Los Sistemas de Información Geográfica (SIG) tienen un gran potencial como herramientas analíticas epidemiológicas para la descripción de la magnitud de los problemas de salud. Estos sistemas son herramientas computerizadas que permiten el manejo, proceso y análisis dinámico de información, ya que permiten integrar datos de diversas fuentes en mapas, gráficos y cuadros. La aplicación de los SIG en epidemiología ha comenzado recientemente. La OPS ha puesto en marcha el Proyecto de Sistemas de Información Geográfica en Salud (SIG- Epi)<sup>40</sup>, cuyos objetivos son difundir elementos conceptuales y metodológicos de la epidemiología y los SIG, desarrollar las herramientas necesarias para el uso de los SIG en salud pública y fomentar el diseño de diferentes aplicaciones en salud<sup>41</sup>.

Los insumos (entrada) de un SIG incluyen la captura de datos geográficos o espaciales, los datos de atributo o características relacionadas con una zona geográfica y su entorno. La captura de datos de un SIG puede realizarse por diversos métodos, en el presente estudio se han empleado los bases de datos cartográficos previamente almacenados. Para realizar el análisis del problema de salud en estudio, se creó una base de datos geográfica, relacionados con los datos de resistencia antibiótica. La fuente de información proviene de los sistemas de vigilancia de salud pública. Finalmente, los datos son transformados en información que se presenta en mapas, proporcionando diferentes tonos de color según los cuartiles de tasas ajustadas por el método indirecto.

Para poder comparar los datos entre los diferentes países, se estandarizaron la prevalencia de resistencias de un microorganismo dado frente a un antibiótico específico, mediante el método indirecto<sup>42</sup>. Para ello se calculó el promedio de la proporción de resistencias en la Región, utilizándose para la ponderación el número de aislamientos estu-

diados en el año 2004. El cociente entre la proporción bruta para el país en estudio, dividida por el promedio ponderado obtenido es la razón estandarizada de resistencia. Este método de ajuste sirve para comparar un grupo de población (país) frente a la Región, pero dado que hay más grupos, la comparación de cada país de estudio debe referirse a la Región, y en tal caso no pueden compararse diversos países entre sí.

Una vez obtenida la estandarización de resistencias, se dividieron en cuartiles. Los cuartiles son los valores de la variable que dividen a la distribución en cuatro partes, cada una de las cuales engloba el 25% de las mismas. El primer cuartil (Q1) deja a su izquierda el 25% de los datos, el segundo (Q2) deja a su izquierda el 50% de los datos y el tercero (Q3) deja a su izquierda el 75% de los datos.

En el caso de que menos de 5 países hubieran proporcionado datos sobre la resistencia de un microorganismo a un antibiótico dado, se usó el método de quiebre natural, que se realiza automáticamente con el programa SigEPI ®. A través de este método se definen grupos cuyos elementos se encuentran de manera próxima, se determina esta proximidad siguiendo unos determinados cálculos matemáticos.

Este análisis geográfico se realizó para el año 2004, y se estudiaron los microorganismos y antibióticos ya especificados en la Tabla 6.

## **4. RESULTADOS**



Los resultados se han estructurado en tres subcapítulos:

- Análisis del desempeño de la *Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos*
- Resultados del estudio de las resistencias de microorganismos de origen comunitario
- Resultados del estudio de las resistencias de microorganismos de origen hospitalario

#### **4.1. ANÁLISIS DEL DESEMPEÑO DE LA RED DE MONITOREO/VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS**

Como condición previa a su participación en la Red, los países participantes se comprometieron en contar con un centro que actuaría como coordinador de la red nacional, la cual a su vez estaría constituida por instituciones centinelas. En la mayoría de los países la institución coordinadora es el **Centro Nacional de Referencia** especializado en la temática de la red. Su función es:

- Organizar y coordinar el programa para la vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos de importancia en salud pública.
- Servir como institución de referencia y contrarreferencia, lo cual consiste en confirmar los diagnósticos, realizar estudios complementarios y aclarar toda duda que surja de las actividades que ejecutan los participantes nacionales de la red.
- Organizar y ejecutar la Gestión de Calidad (control de calidad interno, auditoria y evaluación externa del desempeño) para garantizar la calidad de los diagnósticos y la determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos. Esto incluye el dictado de normas para garantía de calidad, la supervisión para asegurar que estas normas se cumplan, la distribución de cepas para control de calidad del an-

tibiograma y la ejecución de programas de evaluación del desempeño para las instituciones participantes en la red.

- Estandarizar las técnicas de diagnóstico, serotipificación y susceptibilidad antimicrobiana.
- Capacitar a los técnicos y profesionales de las instituciones participantes en la red.
- Organizar y mantener un banco de cepas.
- Consolidar periódicamente la información provista por las instituciones centinelas, analizarla y diseminarla.

A su vez, las **Instituciones Centinelas** tienen las siguientes funciones:

- Realizar el control y mantenimiento periódico del equipamiento.
- Cumplir con las normas de bioseguridad.
- Seguir las normas de control de calidad, incluyendo las normas del “*National Committee for Clinical Laboratory Standards*”, para la realización de antibiogramas por la metodología de Kirby Bauer.
- Diseminar los hallazgos que se realicen.

La incorporación de los países ha sido progresiva desde el inicio de la red en 1996 (ocho países) hasta el momento final del estudio (2004, 17 países). Además, dentro de cada país se ha ido ampliando el número de centros participantes en la red nacional de vigilancia, tal como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Estructura de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, países, centro de referencia nacional y número de laboratorios centinela, 2000-2004.

<b>País</b> Centro de Referencia Nacional	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
<b>Argentina</b> Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) ANLIS - "Dr Carlos G. Malbrán"	37	37	7	54	54
<b>Bolivia</b> Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA)	28 <sup>a</sup>	20	20	16	15
<b>Brasil</b> Coordinación Nacional de Laboratorios del Centro Nacional de Epidemiología (CGLAB/CENEPI)	11	19	31	36	36
<b>Chile</b> Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud	17	17	17	83 <sup>b</sup>	81 <sup>b</sup>
<b>Colombia</b> Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud	74	80 <sup>c</sup>	103	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>
<b>Costa Rica</b> Centro Nacional de Referencia de Bacteriología del IN-CIENSA	63	61	67	72	70
<b>Cuba</b> Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"	14 <sup>e</sup>	20 <sup>f</sup>	18	13	13
<b>Ecuador</b> Hospital Vozandes	12	13	13	13	13
<b>El Salvador</b> Laboratorio Central Dr. Max Bloch	4	3	36 <sup>g</sup>	36 <sup>g</sup>	36 <sup>g</sup>
<b>Guatemala</b> Laboratorio Nacional de Salud <sup>h</sup>	6	6	6	6	6
<b>Honduras</b> Laboratorio Central de Microbiología de la Secretaría de Salud	---	---	---	---	4
<b>México</b> Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE)	31	31	31	31	31
<b>Nicaragua</b> Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNSDR)	7	7	16	11	8
<b>Paraguay</b> Laboratorio Central de Salud Pública <sup>j</sup>	9	9	9	9	9

<b>País</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Centro de Referencia Nacional					
<b>Perú</b>					
Instituto Nacional de Salud	4	14	11	13	16
<b>Uruguay</b>					
Departamento de Laboratorios de Salud Pública	---	---	---	12 <sup>k</sup>	12 <sup>k</sup>
<b>Venezuela<sup>l</sup></b>					
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” y Hospital Vargas	30	23	30	15	20

## NOTAS DE LA TABLA 7

--- No participa en la Red de Monitoreo Vigilancia

<sup>a</sup> La Paz (12), Cochabamba (3), Sucre (2), Potosí (3), Tarija, Trinidad, Cobija, Oruro y Santa Cruz (4).

<sup>b</sup> Laboratorios de mayor complejidad que participan a partir del 2003 como laboratorios centinelas en la Red.

<sup>c</sup> En la Red participan 20 Laboratorios de salud pública y 80 laboratorios clínicos de entidades hospitalarias.

<sup>d</sup> Participan 33 laboratorios en la Red, y un total de 100 en el programa de control de calidad.

<sup>e</sup> La Red esta formada por 14 laboratorios de referencia provinciales, y hasta 160 laboratorios periféricos.

<sup>f</sup> A partir de 2001, se considera que la Red está formada por los 15 laboratorios de referencia provinciales y 5 laboratorios en hospitales provinciales. Este último número puede sufrir variaciones en los diferentes años.

<sup>g</sup> Participan en la Red un total de 23 hospitales y 13 unidades de salud. Entre los hospitales, las principales instituciones participantes son el Hospital de Niños Benjamín Bloom y el Hospital Rosales.

<sup>h</sup> La red esta constituida por el Hospital Roosevelt, el Hospital San Juan de Dios, el Hospital del Seguro Social, el Hospital de Quiché, el Hospital de Cobán (Alta Verapaz) y el Hospital de Zacapa.

<sup>i</sup> Participan en el programa 33 laboratorios estatales, y 99 laboratorios periféricos.

<sup>j</sup> Cuatro laboratorios públicos y cinco instituciones privadas.

<sup>k</sup> Participan en la Red tres laboratorios de Montevideo y nueve laboratorios del interior (Artigas, Colonia, Durazno, Maldonado, Paysandú, Rivera, Salto, Tacurembo y Treinta y Tres).

<sup>l</sup> Venezuela tiene dos Redes: una coordinada por el Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Higiene “Dr. Rafael Rangel” y otra auspiciada por la Sociedad Venezolana de Microbiología, la Sociedad Venezolana de Infectología y la Sociedad Venezolana de Farmacología.

El control de calidad supranacional fue llevado a cabo por el Laboratorio Nacional de Patógenos Entéricos (LNPE) de Canadá. El control de calidad se realiza anualmente mediante el envío de un panel de cepas en ciego al laboratorio nacional de referencia.

De manera adicional, el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS, “Dr.C.G. Malbran”, Argentina, envía un panel de 10 cepas desconocidas, entéricas y no

entéricas, dos veces al año a Bolivia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Paraguay, Perú, Nicaragua y la Republica Dominicana.

La sensibilidad se estudia mediante el método de *Kirby-Bauer* de difusión en disco, considerando que las zonas de inhibición coincidan en hasta 2 mm.

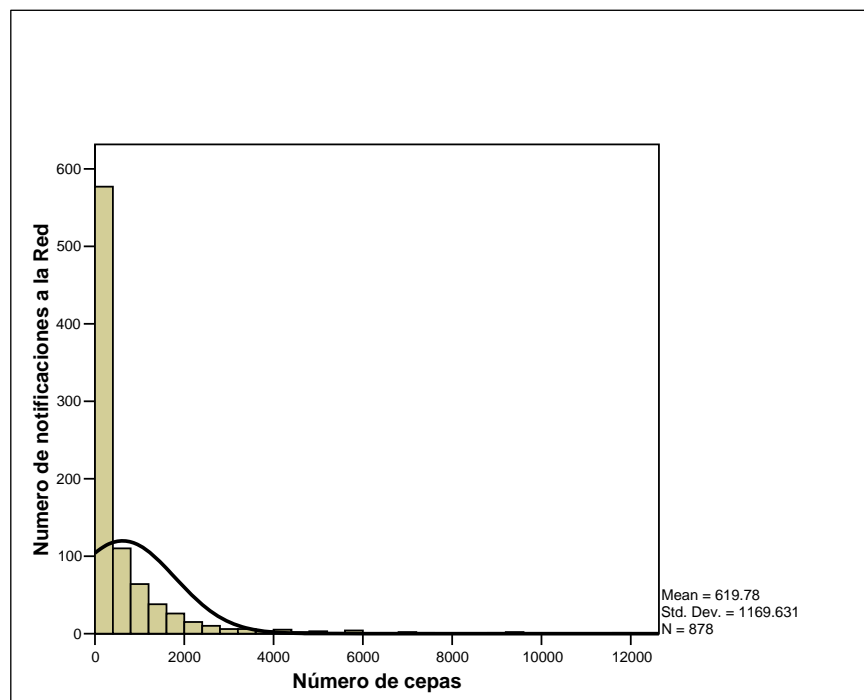
Durante el tiempo de funcionamiento de la Red, se han obtenido los siguientes resultados:

- Redacción y publicación de un informe anual sobre la resistencia a los antibióticos en los países participantes.
- Desarrollo e implementación de un programa de evaluación del desempeño para identificar microorganismos y determinar su susceptibilidad a los antibióticos.
- Creación de una pagina sobre la resistencia a los antimicrobianos en el sitio de Internet de la OPS.
- Realización periódica de talleres sobre identificación bacteriana y pruebas de sensibilidad, encaminados a fortalecer la capacidad técnica de los países participantes.
- Desarrollo de un protocolo para evaluar el costo de las infecciones hospitalarias, aplicado en Bolivia, El Salvador, Ecuador, Guatemala, Paraguay y Perú.
- Producción de material para capacitación de profesionales de los laboratorios y distribución de información impresa a las instituciones participantes.

En el período del estudio, se completaron un total de 878 registros, cada uno correspondiente a un país, año y microorganismo (por ejemplo, Argentina, 2000, *E coli*). La media  $\pm$  error estándar de cepas estudiadas en cada registro fue  $619 \pm 39$ . La gran magnitud de la desviación estándar (1169,6) indica la dispersión de la muestra, que no siguió una distribución normal (Tabla 8 y Gráfico 1). .

**Tabla 8.** Medidas de tendencia central y dispersión del número de cepas estudiadas, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

N	Resultados válidos	878
	Pérdidas	1
Media		619,8
Error estándar de la media		39,4
Desviación estándar		1169,6
Mínimo		10
Máximo		11.715
Suma		544.163
Percentiles	25	62,75
	50	184,50
	75	656,50



**Gráfico 1.** Distribución del número de cepas por registro en la muestra estudiada, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *E. coli* procedente de aislamientos comunitario, *E. coli* procedente de aislamientos hospitalario y *S. aureus* de ori-

gen hospitalario. Aquellos con menor número de cepas aisladas son *Salmonella* de procedencia hospitalaria y *Vibrio cholerae* (Tabla 9).

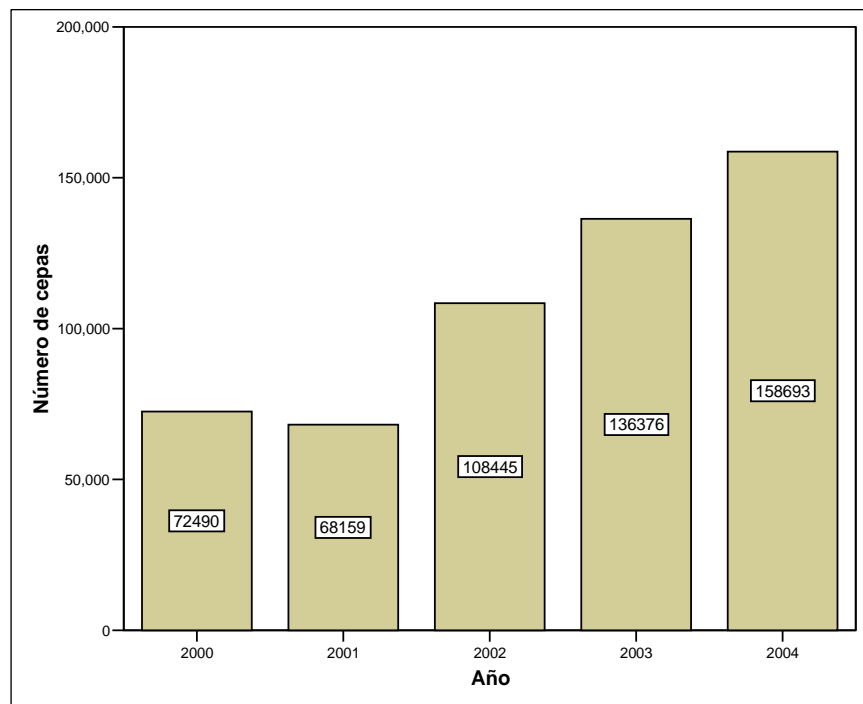
**Tabla 9.** Medidas de tendencia central y dispersión del número de cepas estudiadas por microorganismo, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

	N	Media	D.E	E.E	Intervalo de confianza para la media (95%)		Mínimo	Máximo	Suma
					Límite inferior	Límite superior			
<i>Salmonella spp</i>	59	246,9	294,2	38,3	170,2	323,5	10	1773	14565
<i>Shigella spp</i>	42	295,4	420,9	64,9	164,2	426,6	13	1956	12406
<i>E.coli (com)</i>	47	2284,4	2459,6	358,8	1562,3	3006,6	32	11715	107368
<i>H. influenzae</i>	46	89,8	103,7	15,3	59,0	120,6	10	457	4132
<i>S. pneumoniae</i>	50	175,9	226,6	32,0	111,5	240,3	10	921	8794
<i>N. meningitidis</i>	28	84,0	98,1	18,5	45,9	122,0	10	381	2351
<i>Acinetobacter</i>	52	573,7	531,1	73,6	425,8	721,5	11	2511	29832
<i>P. aeruginosa</i>	59	881,0	818,2	106,5	667,9	1094,3	28	3694	51984
<i>E. coli (hosp)</i>	46	2041,8	2043,6	301,3	1434,9	2648,7	48	9276	93922
<i>Klebsiella</i>	53	976,6	1428,0	196,2	583,0	1370,3	11	9276	51763
<i>Ent. cloacae</i>	48	316,8	253,4	36,6	243,2	390,4	21	952	15206
<i>S. aureus (hosp)</i>	59	1492,2	1587,4	206,6	1078,5	1905,9	40	7086	88041



	N	Media	D.E	E.E	Intervalo de confianza para la media (95%)		Mínimo	Máximo	Suma
					Límite inferior	Límite superior			
<i>S. aureus (com)</i>	16	678,0	647,0	161,7	333,2	1022,8	23	2347	10848
<i>Vibrio Cholerae</i>	9	132,8	158,8	52,9	10,7	254,9	10	435	1195
<i>Enterococcus (hosp)</i>	22	241,4	352,0	75,0	85,4	397,5	11	1463	5312
<i>Salmonella (hosp)</i>	3	191,7	50,6	29,2	65,9	317,5	139	240	575
<i>S. sonnei</i>	44	134,4	169,7	25,6	82,8	186,0	10	851	5913
<i>S. flexneri</i>	50	280,5	489,8	69,3	141,3	419,7	16	2443	14025
<i>E. faecalis</i>	44	389,1	399,4	60,2	267,7	510,6	14	1802	17122
<i>E. faecium</i>	27	103,1	80,0	15,4	71,5	134,8	10	336	2785
<i>S. typhi</i>	27	74,8	68,2	13,1	47,8	101,8	10	267	2020
<i>S. typhimurium</i>	18	80,4	73,5	17,3	43,9	117,0	10	254	1448
<i>S. enteritidis</i>	29	88,1	109,1	20,2	46,7	129,6	12	505	2556
<b>Total</b>	87	619,8	1169,6	39,5	542,3	697,3	10	11715	544163

Respecto al grado de actividad de la Red, en el Gráfico 2 se muestra el progresivo incremento en el número de cepas estudiadas, desde 72.490 en el 2000, hasta 158.963 en el 2004. Sin embargo, la media de cepas aisladas por cada registro permanece sin diferencias significativas a lo largo del periodo de estudio (Tablas 10 y 11), aunque se pudo apreciar una tendencia a la linealidad ( $p = 0,038$ ). En el Gráfico 3 se muestran la mediana, cuartiles y valores extremos para el número de aislamientos realizados por año.



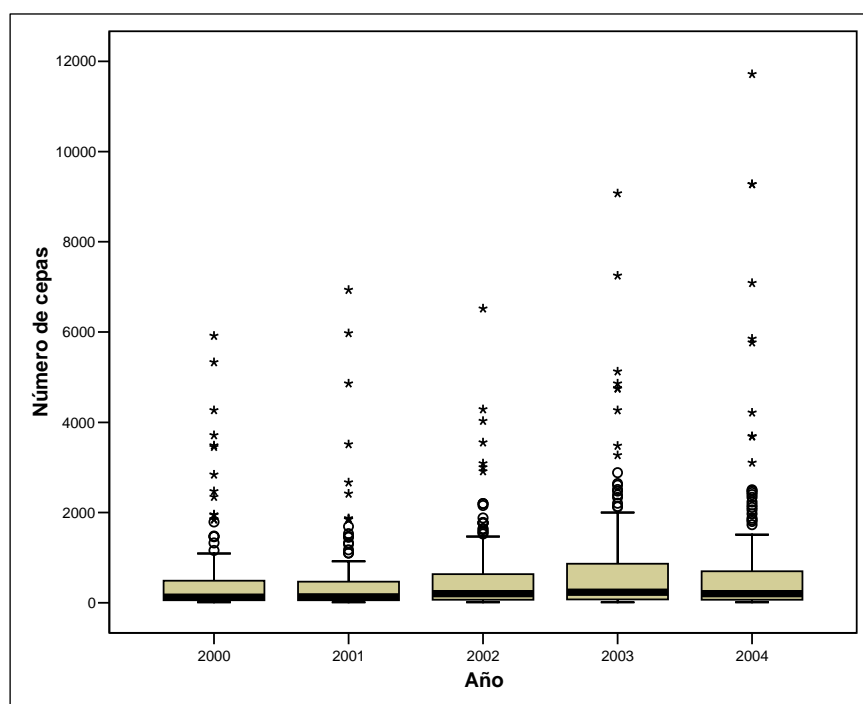
**Gráfico 2.** Número de cepas analizadas por la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos a los Antibióticos, 2000 – 2004.

**Tabla 10.** Número de registros y cepas aisladas por año, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	D.E	Suma
2000	131	553,4	1026,7	72490
2001	138	493,9	999,6	68159
2002	203	534,2	842,3	108445
2003	184	741,2	1258,2	136376
2004	222	714,8	1479,7	158693
<b>Total</b>	<b>878</b>	<b>619,8</b>	<b>1169,6</b>	<b>544163</b>

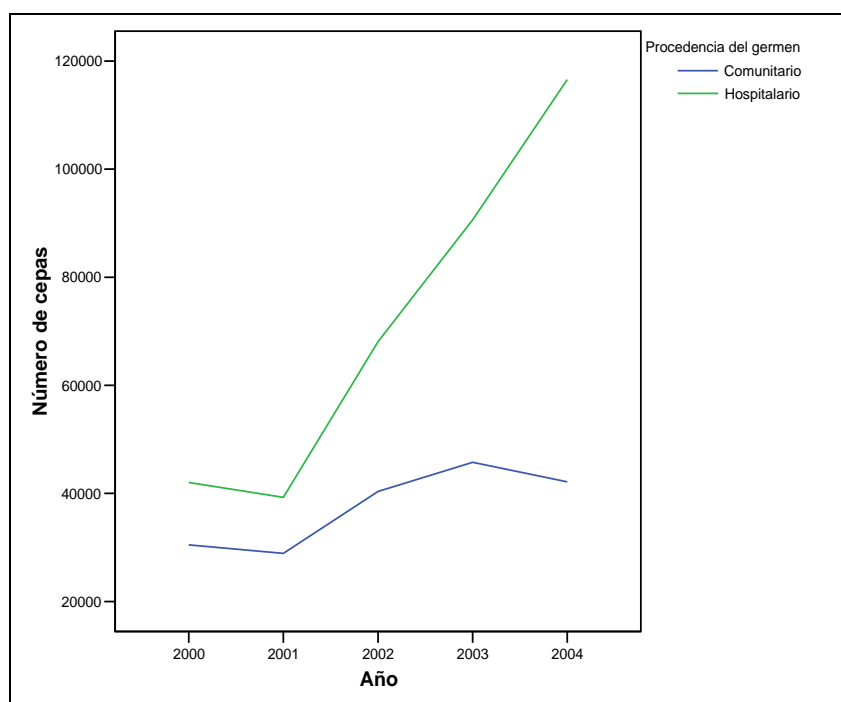
**Tabla 11.** Prueba de ANOVA para diferencia de las medias del número de cepas estudiadas por año.

Suma de cuadrados								gl	Cuadrado de la media	F	Sig.
Número de cepas /Año	Entre grupos	(Combinada)	8968119,7	4	2242029,9	1,644	0,161				
		Linealidad	5889267,2	1	5889267,2	4,318	0,038				
		Desviacion de la linealidad	3078852,5	3	1026284,2	0,752	0,521				
	Dentro del grupo		1190800547,1	873	1364032,7						
Total			1199768666,8	877							



**Gráfico 3.** Representación de la mediana, cuartiles y valores extremos del número de aislamientos por año, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Este incremento en el número de aislamientos estudiados se debe en gran parte a las cepas de procedencia hospitalaria (Gráfico 4), cuya evolución a lo largo del tiempo presenta una acusada pendiente ascendente. Al comparar las medias del número de cepas, por año y procedencia del microorganismo (Tabla 12) se comprobó también que la media de cepas de procedencia hospitalaria es mayor que la de origen comunitario.

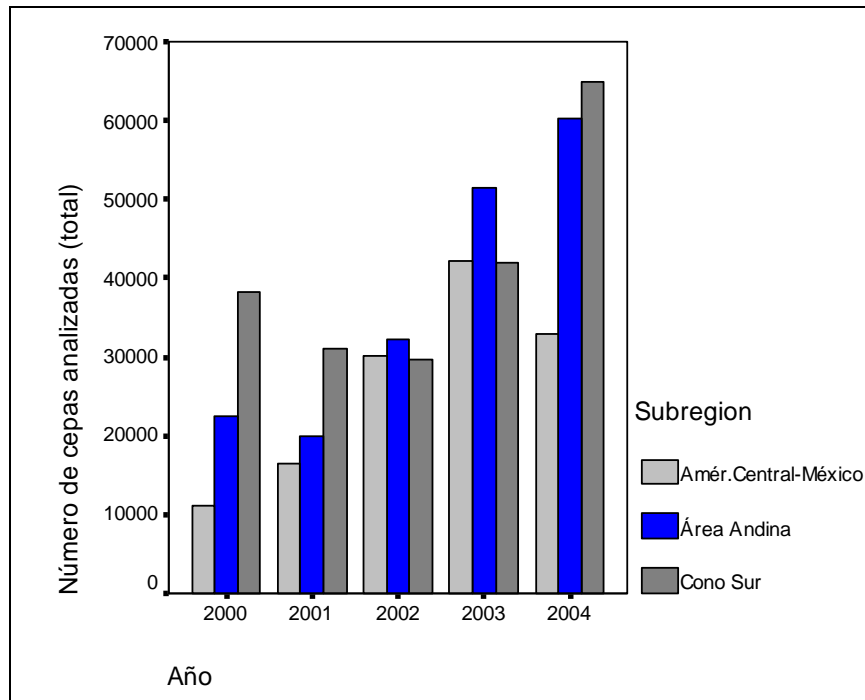


**Gráfico 4.** Número de cepas analizadas por la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, según procedencia del microorganismo, 2000-2004.

**Tabla 12.** Descripción del número de cepas estudiadas en la Red, por año y procedencia del microorganismo.

<b>Año</b>	<b>Procedencia del microorganismo</b>	<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Suma</b>
<b>2000</b>	Comunitario	346,2	88	822,0	30465
	Hospitalario	977,3	43	1260,6	42025
	<b>Total</b>	553,4	131	1026,7	72490
<b>2001</b>	Comunitario	348,2	83	965,9	28903
	Hospitalario	713,8	55	1018,0	39256
	<b>Total</b>	493,9	138	999,6	68159
<b>2002</b>	Comunitario	416,3	97	858,0	40376
	Hospitalario	642,2	106	816,8	68069
	<b>Total</b>	534,2	203	842,3	108445
<b>2003</b>	Comunitario	538,2	85	1302,6	45745
	Hospitalario	915,5	99	1198,0	90631
	<b>Total</b>	741,2	184	1258,2	136376
<b>2004</b>	Comunitario	376,2	112	1181,2	42132
	Hospitalario	1059,7	110	1667,5	116561
	<b>Total</b>	714,8	222	1479,7	158693
<b>Total</b>	Comunitario	403,5	465	1043,8	187621
	Hospitalario	863,3	413	1254,1	356542
	<b>Total</b>	<b>619,8</b>	<b>878</b>	<b>1169,6</b>	<b>544163</b>

La tendencia en el número de cepas analizadas en las diferentes subregiones (América Central, Área Andina y Cono Sur) presentó diferencias. La subregión con mayor número de aislamientos es el Cono Sur, que tras un descenso en los años 2001 y 2002, siguió una trayectoria ascendente hasta superar los 60.000 aislamientos en 2004 (Gráfico 5). En el Área Andina, el número de aislamientos ha seguido una tendencia ascendente desde el año 2001, triplicando el número de aislamientos en el 2004 en comparación con el año 2000. En América Central, tras una inicial tendencia ascendente, el número de aislamientos descendió en el 2004 en más de un 20%. La media de aislamientos por registro se mantuvo estable en el periodo del estudio (Tabla 13), en las tres subregiones.



**Gráfico 5.** Número de cepas analizadas por la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, según procedencia geográfica del microorganismo, 2000 – 2004.

**Tabla 13.** Descripción del número de cepas estudiadas en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, por año y subregión geográfica, 2000-2004.

Año	Subregión	Media	N	Desviación Estándar	Suma
2000	América Central y México	449,6	25	732,3	11240
	Área Andina	520,9	43	949,2	22397
	Cono Sur	720,8	53	1256,6	38203
	<b>Total</b>	593,7	121	1058,4	71840
2001	América Central y México	372,8	44	458,2	16403
	Área Andina	434,9	46	885,8	20005
	Cono Sur	860,3	36	1555,5	30969
	<b>Total</b>	534,7	126	1037,1	67377
2002	América Central y México	476,6	63	604,9	30026
	Área Andina	481,7	67	834,0	32276
	Cono Sur	778,9	38	1243,2	29598
	<b>Total</b>	547,0	168	876,9	91900
2003	América Central y México	783,4	54	975,1	42301
	Área Andina	803,3	64	1165,8	51414
	Cono Sur	736,0	57	1633,1	41952
	<b>Total</b>	775,2	175	1280,9	135667
2004	América Central y México	411,7	80	540,4	32932
	Área Andina	838,4	72	1326,7	60366
	Cono Sur	1046,2	62	2280,3	64867
	<b>Total</b>	739,1	214	1501,7	158165
<b>Total</b>	América Central y México	499,4	266	683,5	132902
	Área Andina	638,6	292	1078,4	186458
	Cono Sur	835,7	246	1683,9	205589
<b>Total</b>		<b>652,9</b>	<b>804</b>	<b>1207,8</b>	<b>524949</b>

En la Tabla 14 se muestra el número de países que notificaron a la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, según microorganismo y año. Respecto a los microorganismos, los más notificados fueron *Salmonella spp*, *S aureus* de origen hospitalario, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* y *S. flexnerii*.

**Tabla 14.** Descripción del número de registros estudiados en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, por año y microorganismo, 2000-2004.

Microorganismo	Año					Total
	2000	2001	2002	2003	2004	
<i>Salmonella spp</i>	10	7	17	12	14	60
<i>Shigella spp</i>	9	7	11	5	10	42
<i>E. coli</i> (com)	6	7	12	11	11	47
<i>H. influenzae</i>	10	9	11	7	9	46
<i>S. pneumoniae</i>	10	10	13	7	10	50
<i>N. meningitidis</i>	6	6	6	5	5	28
<i>Salmonella</i> (hosp)	0	0	1	1	1	3
<i>Acinetobacter</i>	5	7	13	13	14	52
<i>P. aeruginosa</i>	6	8	14	15	16	59
<i>E. coli</i> (hosp)	4	5	12	11	14	46
<i>Klebsiella</i>	5	7	13	13	15	53
<i>Ent. cloacae</i>	4	6	13	11	14	48
<i>S. aureus</i> (hosp)	7	8	15	14	15	59
<i>Enterococcus</i> (hosp)	3	2	10	4	3	22
<i>S. sonnei</i>	8	6	9	9	12	44
<i>S. flexneri</i>	9	7	10	12	12	50
<i>E. faecalis</i>	5	7	10	11	11	44
<i>E. faecium</i>	4	5	5	6	7	27
<i>Salmonella typhi</i>	6	7	3	4	7	27
<i>S aureus</i> (com)	2	0	2	5	7	16
<i>Vibrio cholerae</i>	3	2	1	1	2	9
<i>S. typhimurium</i> (com)	4	5	1	3	5	18
<i>S. enteritidis</i> (com)	6	10	1	4	8	29
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>138</b>	<b>200</b>	<b>184</b>	<b>222</b>	<b>876</b>

No todos los países han informado sobre el mismo número de microorganismos. Argentina, Ecuador, Paraguay, El Salvador, Chile, Colombia y Venezuela son los países que han informado sobre mayor número de especies bacterianas en el quinquenio 2000–2004 (Tabla 15).



**Tabla 15.** Descripción del número de especies sobre las que se informa de resistencia a la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, por año y país, 2000-2004.

<b>País</b>	<b>Año</b>					<b>Total</b>
	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	
Argentina	29	15	18	16	16	94
Bolivia	5	10	11	8	11	45
Brasil	0	0	23	0	0	23
Chile	13	9	6	13	17	58
Colombia	9	7	12	13	17	58
Costa Rica	4	4	10	10	12	40
Cuba	10	12	9	9	8	48
Ecuador	16	15	12	16	15	74
El Salvador	6	13	13	12	15	59
Guatemala	9	12	12	11	16	60
México	4	4	13	11	16	48
Nicaragua	3	11	15	10	11	50
Paraguay	11	12	14	15	14	66
Perú	5	6	16	16	14	57
Venezuela	8	8	16	11	15	58
Uruguay	0	0	0	13	15	28
Honduras	0	0	0	0	10	10
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>138</b>	<b>200</b>	<b>184</b>	<b>222</b>	<b>876</b>

## 4. 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE ORIGEN COMUNITARIO

### 4.2.1 *Escherichia coli* comunitario

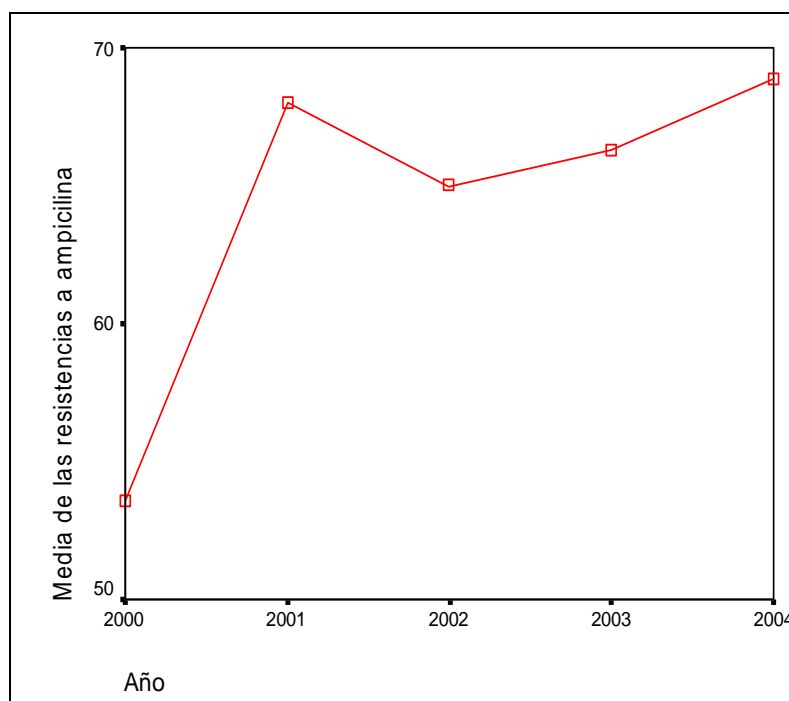
Respecto al *E. coli* de procedencia comunitaria se analizaron los resultados de resistencia frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, gentamicina y nitrofurantoína.

Los resultados frente a ampicilina se resumen en la Tabla 16, en la que se muestran que la media de resistencias ha ido incrementándose progresivamente. La representación gráfica se encuentra en el Gráfico 6.

**Tabla 16.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000– 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	6	53,55	28,86	11,78	23,27	83,83	0	87
2001	7	68,00	8,96	3,39	59,71	76,29	55	83
2002	11	65,00	9,98	3,01	58,30	71,70	51	81
2003	11	66,27	14,79	4,46	56,33	76,21	36	82
2004	10	68,90	11,39	3,60	60,75	77,05	53	82

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 3,90$ ; gl = 1, p = 0,048



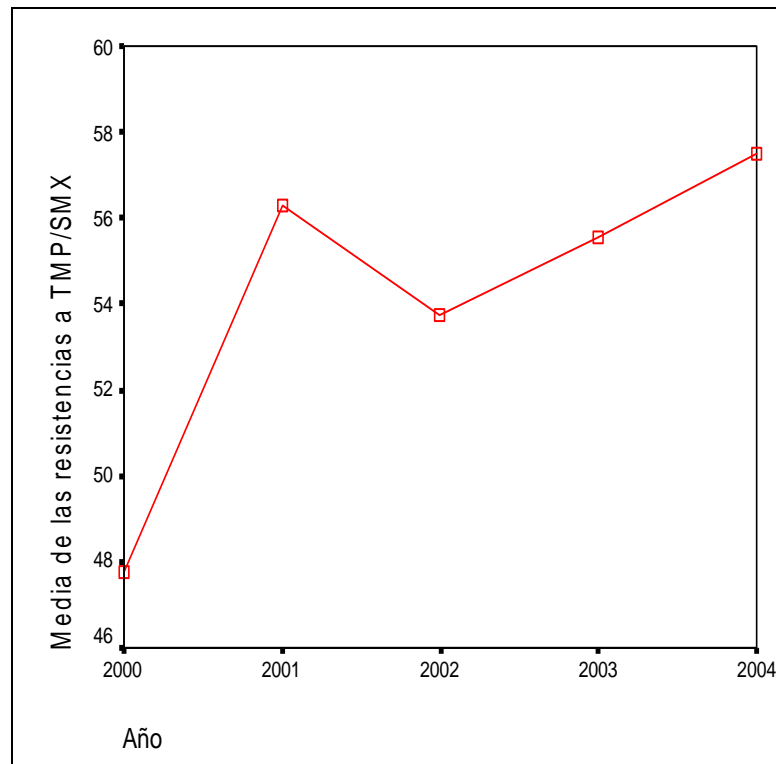
**Gráfico 6.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Respecto a **trimetoprim-sulfametoxazol**, la media de resistencias ha oscilado en torno al 55% en el periodo del estudio, sin apreciarse una significación estadística en la tendencia, que es de carácter ascendente (Tabla 17 y Gráfico 7).

**Tabla 17.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	47,76	20,34	9,10	22,50	73,02	0	87
2001	7	56,29	14,35	5,42	43,01	69,56	55	83
2002	11	53,73	12,93	3,90	45,04	62,41	51	81
2003	11	55,55	16,25	4,90	44,63	66,46	36	82
2004	10	57,50	13,83	4,37	47,60	67,40	53	82

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 1,30$  gl = 1 p = 0,253



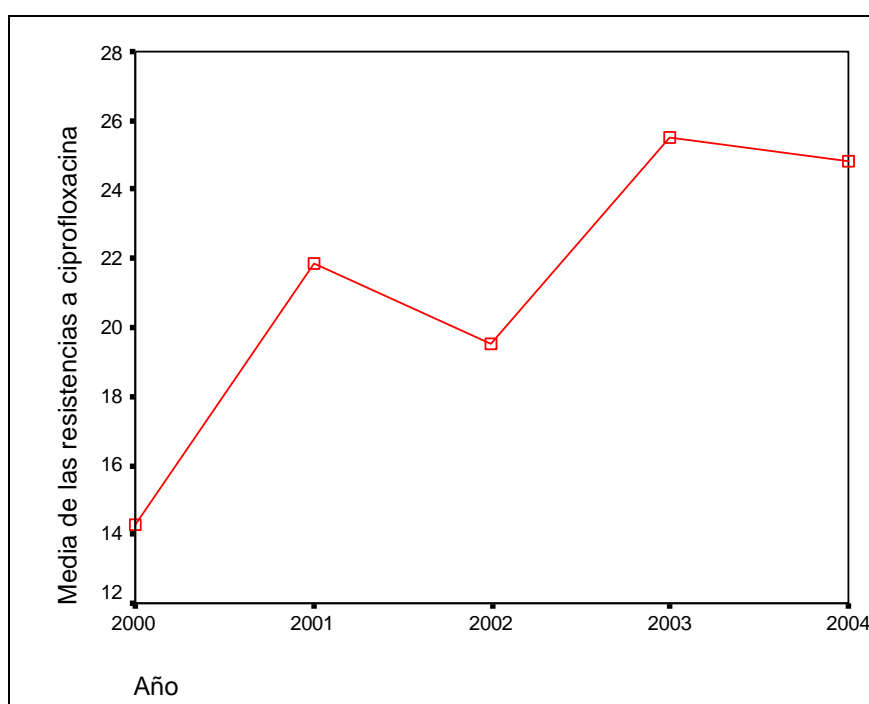
**Gráfico 7.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Las resistencias a **ciprofloxacina** tienen una magnitud inferior a las de ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol (Tabla 18) y, al igual que para los antibióticos anteriores, se aprecia una tendencia creciente (Gráfico 8).

**Tabla 18.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	6	14,27	14,11	5,76	-,55	29,08	0	39
2001	6	21,83	12,97	5,29	8,22	35,44	7	41
2002	11	19,55	11,17	3,37	12,04	27,05	6	38
2003	10	25,50	12,44	3,93	16,60	34,40	8	40
2004	10	24,80	11,79	3,73	16,36	33,24	7	40

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 3,73$  gl = 1 p = 0,053



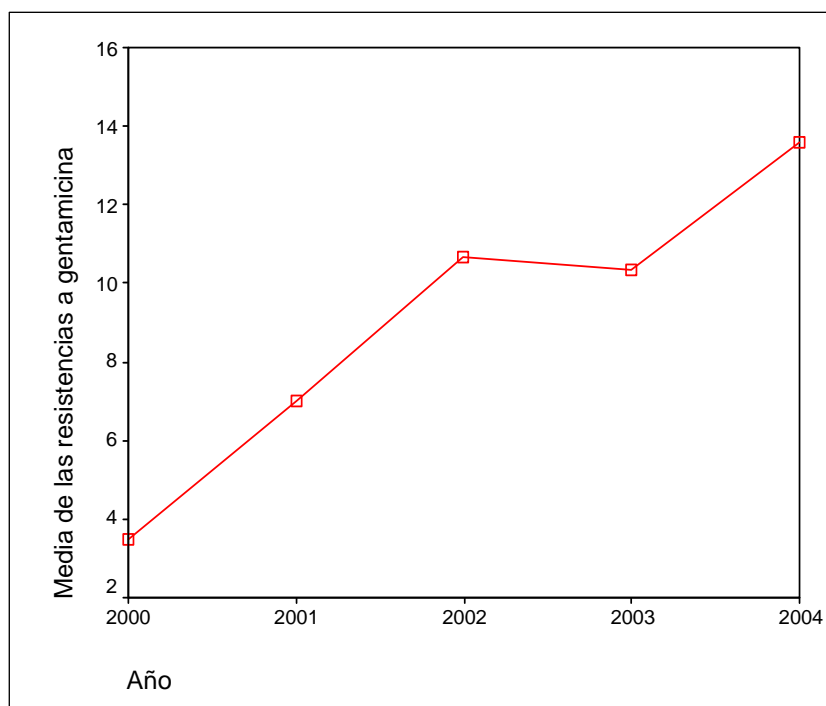
**Gráfico 8.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* existentes a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

La resistencia de *E. coli* comunitario a la **gentamicina** ha ido creciendo progresivamente en la Región, aunque su magnitud, de promedio está en el 13,60%. Los resultados se resumen en la Tabla 19 y Gráfico 9.

**Tabla 19.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	2	3,50	0,71	0,50	-2,85	9,85	3	4
2001	2	7,00	4,24	3,00	-31,12	45,12	4	10
2002	9	10,67	5,34	1,78	6,56	14,77	4	19
2003	11	10,36	5,20	1,57	6,87	13,86	3	18
2004	10	13,60	8,24	2,60	7,71	19,49	6	29

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 7,61$  gl= 1 p= 0,005



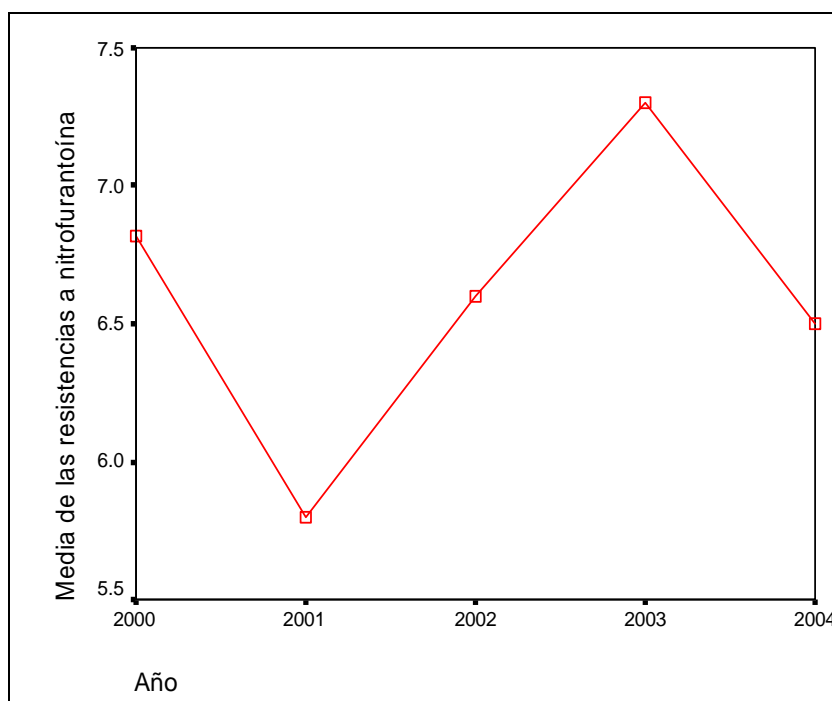
**Gráfico 9.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Las resistencias a la **nitrofurantoína** permanecen en el nivel más bajo, con un rango entre 2 y 15% (Tabla 20). A lo largo del tiempo, no se aprecia tendencia (Gráfico 10).

**Tabla 20.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a nitrofurantoína, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000-2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	6,82	2,55	1,14	3,65	9,99	3	10
2001	5	5,80	3,56	1,59	1,38	10,22	2	11
2002	10	6,60	3,66	1,16	3,98	9,22	2	15
2003	10	7,30	3,37	1,07	4,89	9,71	2	14
2004	10	6,50	3,89	1,23	3,71	9,29	2	14

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,01$  gl = 1 p = 0,898



**Gráfico 10.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a nitrofurantoína, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000– 2004.

Al realizar la comparación de las tasas ajustadas entre los diferentes países de la Región para el año 2004, que se recoge en la Tabla 21 donde se puede apreciar que los países que se encuentran en los cuartiles superiores son los siguientes: Bolivia (frente a trimetoprim-sulfametoxazol y nitrofurantoína), El Salvador (ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina), Guatemala (ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y gentamicina), Honduras (ampicilina, ciprofloxacina y gentamicina), México (ampicilina, ciprofloxacina y gentamicina) y Nicaragua (nitrofurantoína). Estas diferencias en las tasas ajustadas se pueden apreciar de manera gráfica en los mapas 1-5 situados en el anexo.

**Tabla 21.** Porcentaje de aislamientos de *Escherichia coli* de origen comunitario resistentes frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, gentamicina y nitrofurantoína, tasas brutas y ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Ampicilina		Trimetoprim-sulfametoxazol		Ciprofloxacina		Gentamicina		Nitrofurantoína	
Pais	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	11715	55	0,90	35	0,75	9	0,61	6	0,71	2	0,42
Bolivia	2398	65	1,07	67	1,43	---	---	---	---	14	2,95
Ecuador	2335	64	1,05	54	1,15	27	1,84	10	1,18	5	1,05
El Salvador	1375	82	1,34	75	1,60	40	2,72	18	2,12	7	1,47
Guatemala	821	79	1,30	68	1,45	32	2,18	29	3,41	3	0,63
Honduras	1205	75	1,23	64	1,36	23	1,56	21	2,47	11	2,32
México	211	81	1,33	64	1,36	33	2,24	22	2,59	---	---
Nicaragua	140	78	1,28	60	1,28	11	0,75	6	0,71	9	1,89
Uruguay	1162	57	0,93	33	0,70	7	0,48	6	0,71	3	0,63
Venezuela	1151	53	0,87	55	1,17	32	2,18	9	1,06	7	1,47
<b>TOTAL</b>	<b>22513</b>	<b>60,98</b>		<b>46,92</b>		<b>14,70</b>		<b>8,45</b>		<b>4,74</b>	

--- Sin datos



#### 4.2.2. *Haemophilus influenzae*

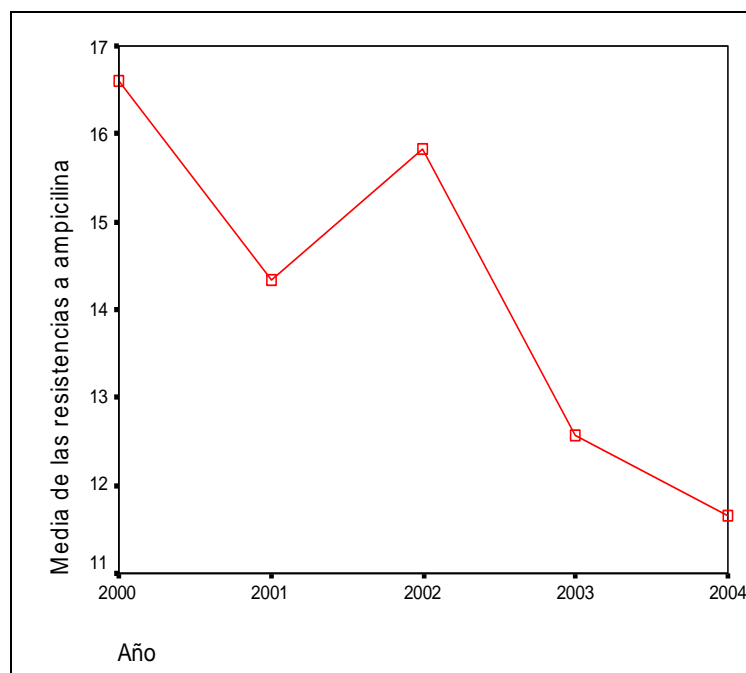
Frente a *H. influenzae* se estudiaron las resistencias frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, cefuroxima y cefotaxima.

Respecto a **ampicilina**, el rango de resistencias en el periodo estudiado alcanza desde 0 a 60%. A pesar de no encontrarse significación estadística, la tendencia en la resistencia parece estar decreciendo en la Región (Tabla 22 y Gráfico 11).

**Tabla 22.** Número de países con aislamientos de *Haemophilus influenzae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	10	16,60	13,71	4,34	6,79	26,41	0	42
2001	9	14,33	13,20	4,40	4,19	24,48	1	45
2002	11	15,82	16,04	4,84	5,04	26,60	0	60
2003	7	12,57	8,72	3,29	4,51	20,63	0	24
2004	9	11,66	11,34	3,78	2,94	20,38	0	32

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 1,38$  gl = 1 p = 0,239



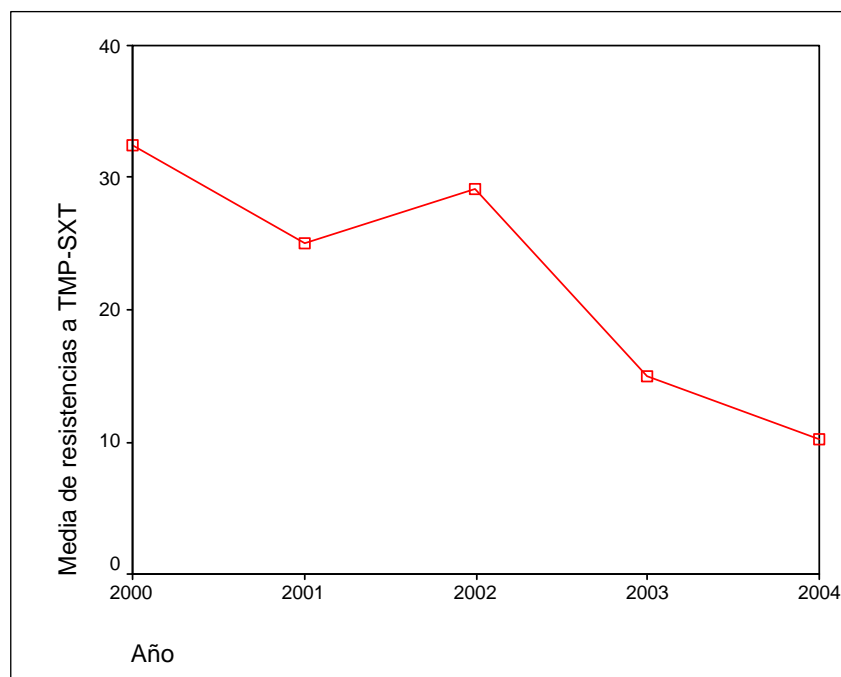
**Gráfico 11.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Haemophilus influenzae* resistentes a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Las resistencias frente al **trimetoprim sulfametoxazol** presentan una gran dispersión en la muestra, con un rango del 0 al 96%. Sin embargo, la prevalencia de resistencias es decreciente a lo largo del tiempo, lo cual se aprecia también en el gráfico correspondiente (Tabla 23 y Gáfico 12).

**Tabla 23.** Número de países con aislamientos de *Haemophilus influenzae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	10	32,43	27,27	8,62	12,92	51,94	5	96
2001	8	25,00	11,53	4,08	15,36	34,64	5	45
2002	10	29,10	19,98	6,32	14,81	43,39	3	70
2003	7	15,00	14,14	5,35	1,92	28,08	0	37
2004	9	10,13	10,05	3,35	2,41	17,85	0	31

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 11,90$  gl = 1 p = 0,0006



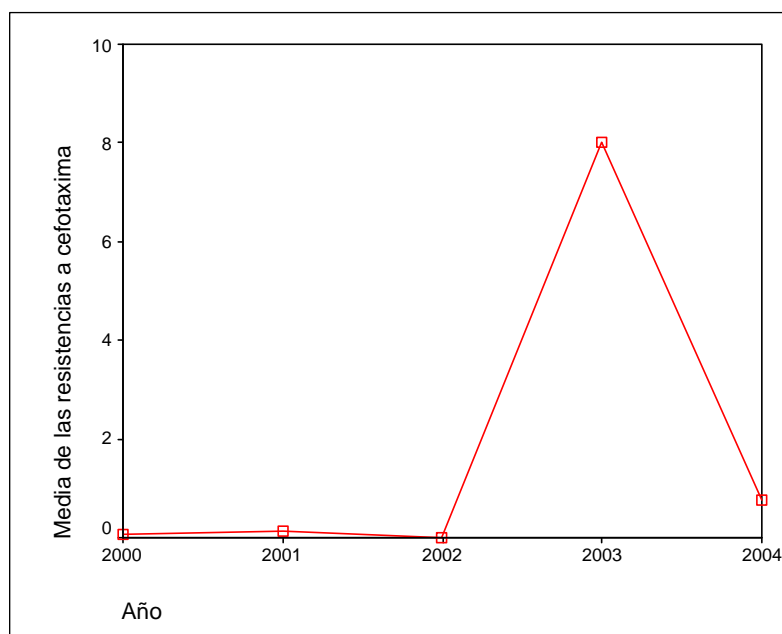
**Gráfico 12.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Haemophilus influenzae* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La **cefotaxima** resulta un antibiótico altamente eficaz frente al *H influenzae*, con niveles muy bajos de resistencia, excepto en Chile, año 2003, en el que se detectó que el 24% de las muestras eran resistentes a cefotaxima (n= 126). Hay que indicar que el bajo número de países que proporcionan esta prueba de sensibilidad resta representatividad a los resultados (Tabla 24 y Gráfico 13).

**Tabla 24.** Número de países con aislamientos de *Haemophilus influenzae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a cefotaxima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	8	0,08	0,21	0,08	0,00	0,25	0,00	0,60
2001	7	0,14	0,38	0,14	0,00	0,49	0,00	1,00
2002	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2003	3	8,00	13,86	8,00	0,00	42,42	0,00	24,00
2004	8	0,78	2,19	0,78	0,00	2,61	0,00	6,20

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 394,12$  gl = 1 p < 0,000



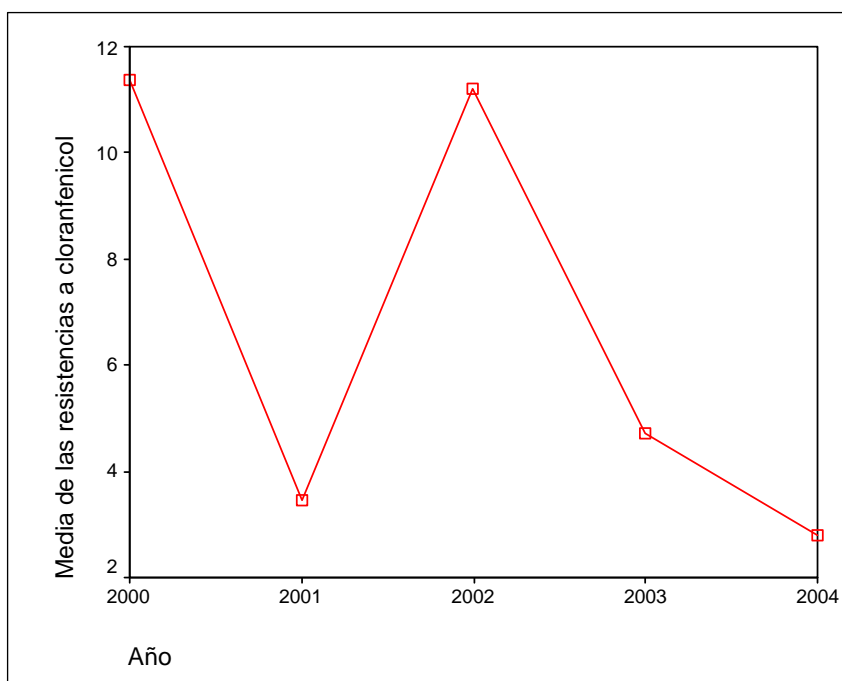
**Gráfico 13.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Haemophilus influenzae* resistentes a cefotaxima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

No se aprecia una clara tendencia en la resistencia al **cloranfenicol** en el periodo estudiado; aunque el rango de las proporciones regionales comprende del 2,79 al 11,37%, y se obtiene una impresión de tendencia ascendente. Existe una amplia variabilidad en la muestra, desde países que informan del 0% de resistencia a otros que informan hasta del 60% de las cepas resistentes a este antibiótico (Cuba, 2002, 27 cepas estudiadas). La media regional de resistencia se mantiene en niveles bajos, inferiores al 12% (Tabla 25, Gráfico 14).

**Tabla 25.** Número de países con aislamientos de *Haemophilus influenzae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a cloranfenicol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	10	11,37	13,96	4,42	1,38	21,36	0,00	43,00
2001	9	3,44	3,50	1,17	0,75	6,14	0,00	9,00
2002	10	11,20	18,52	5,86	0,00	24,45	0,00	60,00
2003	7	4,71	4,15	1,57	0,87	8,55	0,00	12,00
2004	9	2,79	5,35	1,78	0,00	6,90	0,00	16,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 3,173$  gl = 1 p = 0,075



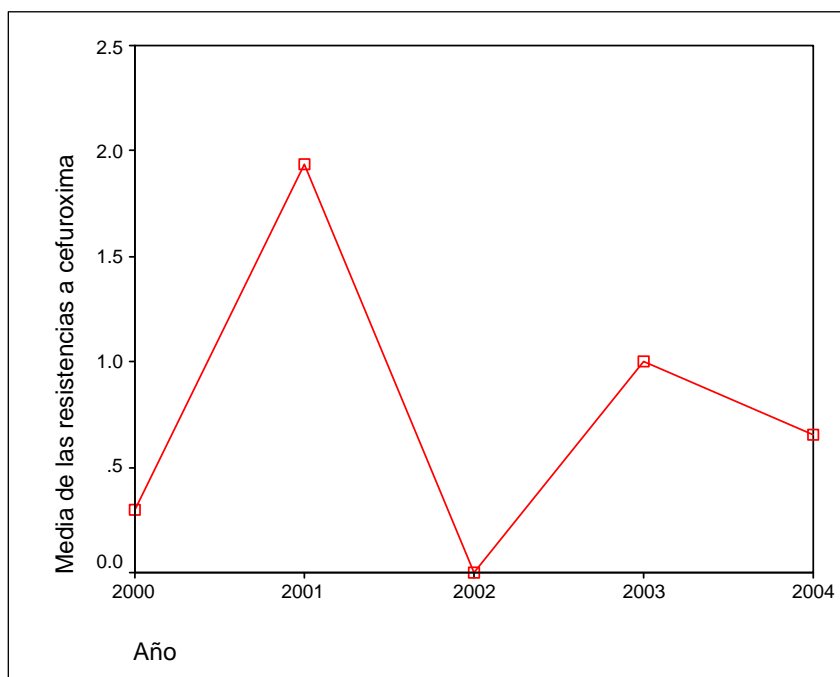
**Gráfico 14.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Haemophilus influenzae* resistentes a cloranfenicol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

De manera similar a la cefotaxima, los niveles de resistencia a la **cefuroxima** son bajos, por debajo del 7% en los países de la Región. La media de las proporciones de las resistencias se localizó entre el 0 (2002) hasta el 1,93% (2001) (Tabla 26, Grafico 15).

**Tabla 26.** Número de países con aislamientos de *Haemophilus influenzae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a cefuroxima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	0,30	0,60	0,30	0,00	1,25	0,00	1,20
2001	6	1,93	2,64	1,08	0,00	4,71	0,00	7,00
2002	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2003	6	1,00	2,45	1,00	0,00	3,57	0,00	6,00
2004	6	0,65	1,21	0,49	0,00	1,92	0,00	3,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,739$  gl = 1 p = 0,390



**Gráfico 15.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Haemophilus influenzae* resistentes a cefuroxima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Si se revisan las tasas ajustadas de resistencia entre los diferentes países de la Región, año 2004 (Tabla 27), los países que presentan las tasas más elevadas son Chile (cefuroxima), Guatemala (cefuroxima), Honduras (ampicilina) Paraguay (cloranfenicol), y Perú (trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y cefotaxima). Estas diferencias en las tasas ajustadas se pueden apreciar de manera gráfica en los mapas 6 - 10 en el Anexo.

**Tabla 27.** Porcentaje de aislamientos de *Haemophilus influenzae* resistentes frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, cefuroxima y cefotaxima, tasas brutas y ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Ampicilina		Trimetoprim-sulfametoxazol		Cloranfenicol		Cefuroxima		Cefotaxima	
Pais	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	457	14	1,18	16	1,16	0,90	0,60	0,00	0,00	0	0,00
Chile	110	4	0,34	13	0,95	2,00	1,32	0,90	300,00	0	0,00
Colombia	27	0	0,00	10	0,73	0	0,00	0,00	0,00	0	0,00
Guatemala	45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3,00	1000,00	---	---
Honduras	25	32	2,70	8	0,58	0	0,00	0,00	0,00	0	0,00
Paraguay	23	20	1,69	13	0,95	16,00	10,60	0,00	0,00	0	0,00
Perú	16	13	1,06	31	2,27	6,20	4,11	---	---	6,20	44,64
Uruguay	14	21	1,81	0	0,00	0	0,00	---	---	0	0,00
Venezuela	11	1	0,08	0	0,00	0	0,00	---	---	0	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>728</b>	<b>11,83</b>		<b>13,75</b>		<b>1,51</b>		<b>0,003</b>		<b>0,14</b>	

--- Sin datos

#### 4.2.3. *Shigella flexnerii*

Los antibióticos probados frente a *S. flexnerii* fueron ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, gentamicina y cloranfenicol.

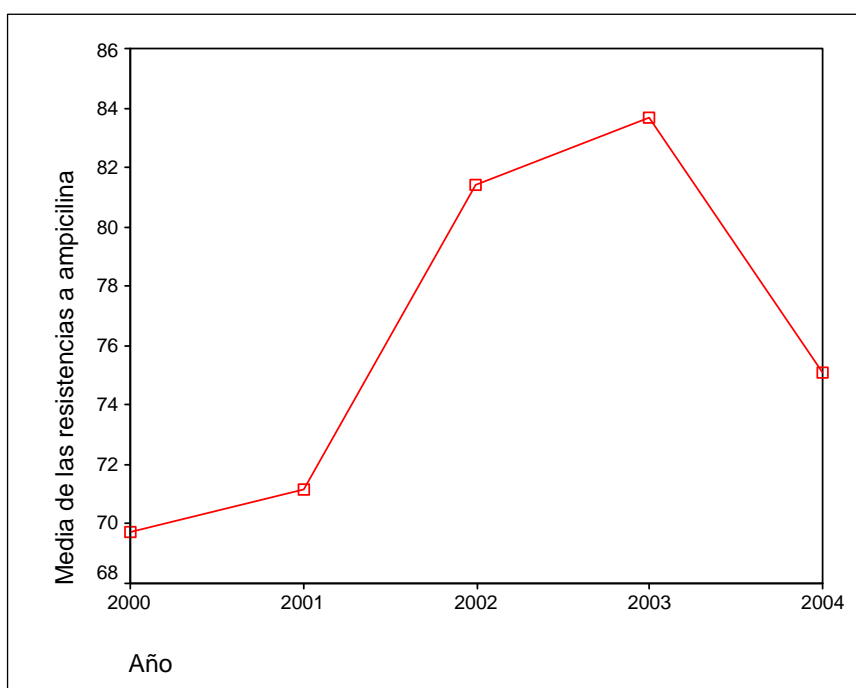
El intervalo de los porcentajes de resistencia a la **ampicilina** va desde 0 (Costa Rica, 2000) hasta 100% (Nicaragua, 2003). Sin embargo, la media de resistencia se encuentra siempre por encima del 70% de las cepas estudiadas, sin alcanzar la significación estadística la tendencia ascendente (Tabla 28, Gráfico 16).

**Tabla 28.** Número de países con aislamientos de *Shigella flexnerii* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	8	69,71	28,94	10,23	45,52	93,90	0	90
2001	7	71,14	21,35	8,07	51,40	90,89	30	89
2002	10	81,40	11,23	3,55	73,37	89,43	59	97
2003	12	83,67	10,59	3,06	76,94	90,39	68	100
2004	11	75,11	15,73	4,74	64,54	85,68	40	96

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 2,911$  gl = 1 p = 0,088





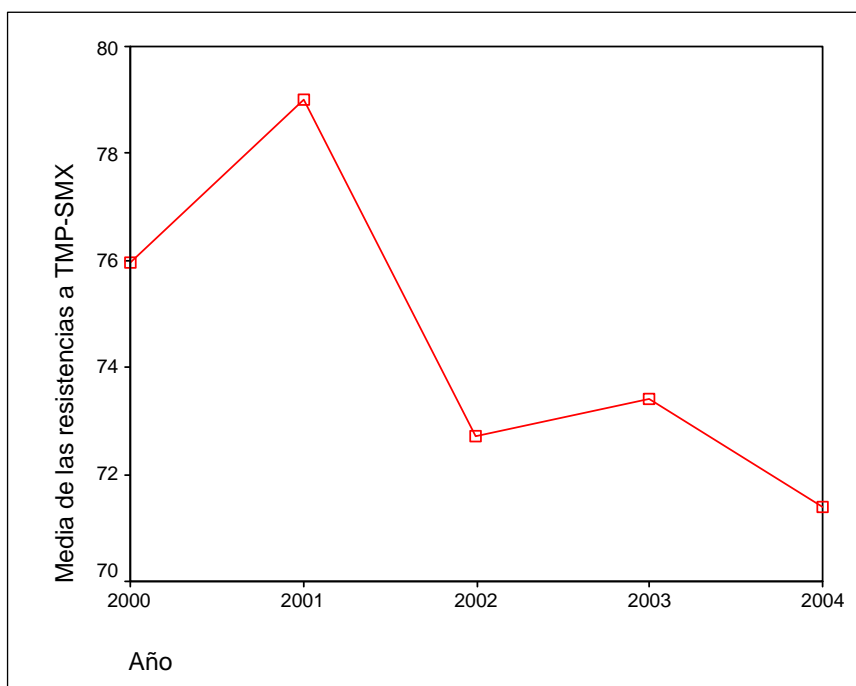
**Gráfico 16.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Shigella flexnerii* resistentes a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

El porcentaje de cepas resistentes a **trimetoprim-sulfametoxazol** se mantiene en un nivel elevado, oscilando en torno al 75% en el periodo de estudio. La tendencia ascendente no alcanza la significación estadística por la escasa magnitud de la variación, de 75,95% a 71,38% (Tabla 29, Gráfico 17).

**Tabla 29.** Número de países con aislamientos de *Shigella flexnerii* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	8	75,95	9,38	3,32	68,11	83,79	60	90
2001	7	79,00	8,72	3,30	70,94	87,06	61	87
2002	10	72,70	13,39	4,23	63,12	82,28	45	91
2003	12	73,42	15,13	4,37	63,80	83,03	48	100
2004	11	71,38	25,44	7,67	54,29	88,47	4	96

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 1,341$  gl = 1 p = 0,247



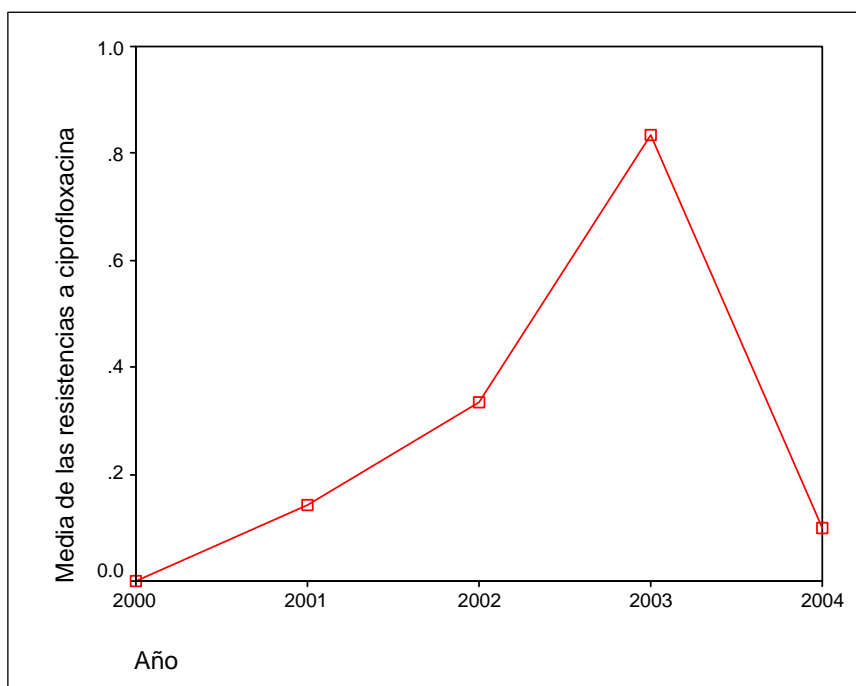
**Gráfico 17.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Shigella flexnerii* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La *S. flexnerii* no ha desarrollado resistencias a la **ciprofloxacina** de manera relevante a lo largo del periodo de estudio. El nivel máximo de resistencia alcanzada es el 3%, en México (n = 28), año 2003. A pesar de la baja magnitud de la resistencia, la tendencia parece ser al incremento, de manera significativa (Tabla 30, Gráfico 18).

**Tabla 30.** Número de países con aislamientos de *Shigella flexnerii* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0
2001	7	0,14	0,38	0,14	0,00	0,49	0	1
2002	9	0,33	0,71	0,24	0,00	0,88	0	2
2003	12	0,83	01,34	0,39	0,00	1,68	0	3
2004	10	0,10	0,32	1,00E-01	0,00	0,33	0	1

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 39,212$  gl = 1 p < 0,000



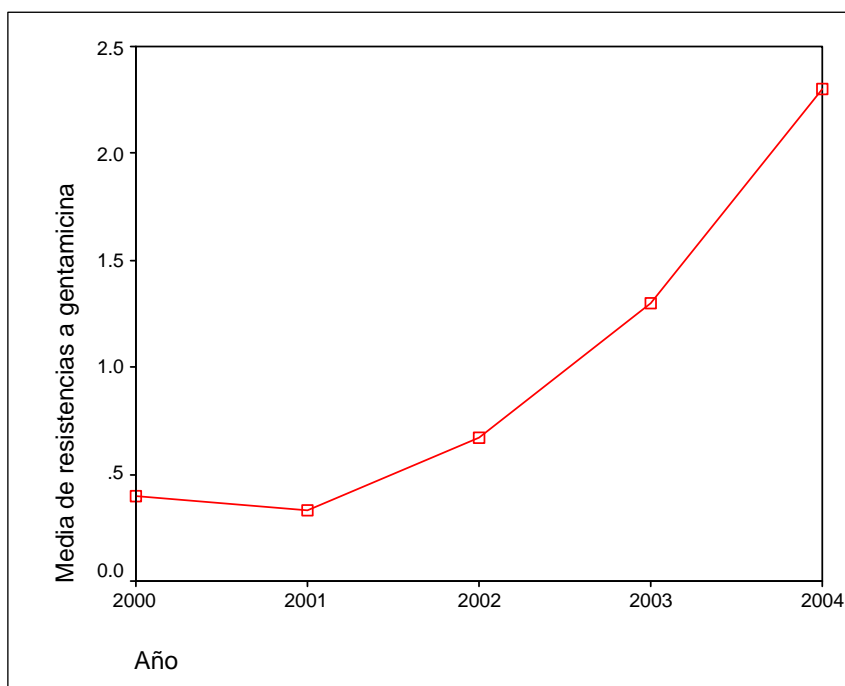
**Gráfico 18.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Shigella flexnerii* resistentes a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Los niveles de resistencia a la **gentamicina** están aumentando en la Región, desde el 0,40% en el año 2000, hasta el 2,3% de las cepas estudiadas en 2004. Esta tendencia tiene significación estadística (Tabla 31, Gráfico 19).

**Tabla 31.** Número de países con aislamientos de *Shigella flexnerii* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	7	,40	,77	,29	-,31	1,11	0	2
2001	6	,33	,52	,21	-,21	,88	0	1
2002	9	,67	1,66	,55	-,61	1,94	0	5
2003	10	1,30	1,70	,54	8,18E-02	2,52	0	5
2004	10	2,30	5,33	1,69	-1,52	6,12	0	17

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 252,756$  gl = 1 p < 0,000



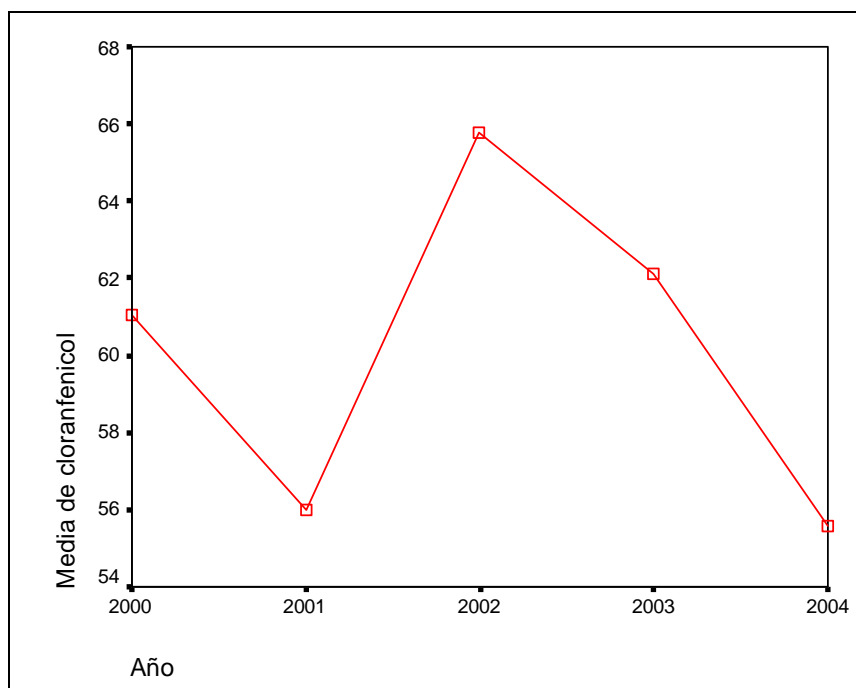
**Gráfico 19.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Shigella flexnerii* resistentes a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Frente al **cloranfenicol**, el porcentaje de cepas resistentes es elevado, con un intervalo entre 0 y 87%, superando la media el 55% en el periodo de estudio (Tabla 32, Gráfico 20), a pesar de que algunos países presentan porcentajes de resistencia muy bajos, como México y Guatemala (0% en 2004).

**Tabla 32.** Número de países con aislamientos de *Shigella flexnerii* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a cloranfenicol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	8	61,04	18,72	6,62	45,39	76,69	25,00	80,90
2001	7	56,00	26,12	9,87	31,84	80,16	1,00	76,00
2002	9	65,78	13,24	4,41	55,60	75,96	48,00	87,00
2003	10	62,10	25,63	8,11	43,76	80,44	,00	84,00
2004	9	55,55	31,79	10,60	31,12	79,99	,00	80,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,066$  gl = 1 p = 0,796



**Gráfico 20.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Shigella flexnerii* resistentes a cloranfenicol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Se ajustaron los porcentajes por el método indirecto, para poder comparar entre los diferentes países de la Región, los datos del año 2004 (Tabla 33). Los países que presentan las tasas más elevadas son: Argentina (gentamicina), Colombia (ciprofloxacina), Ecuador (ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol), El Salvador y Guatemala (frente trimetoprim – sulfametoxazol) y Venezuela frente a gentamicina. Estas diferencias en los porcentajes ajustados se pueden apreciar de manera gráfica en los mapas 11 - 15 que se encuentran en el Anexo.

**Tabla 33.** Porcentaje de aislamientos de *Shigella flexneri* resistentes frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, gentamicina y cloranfenicol, tasas ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Ampicilina		Ciprofloxacina		Trimetoprim-sulfametoxazol		Gentamicina		Cloranfenicol	
Pais	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	2443	84	1,05	0	0,00	44	0,91	1	0,71	44,00	0,94
Chile	164	78	0,98	0	0,00	67	1,39	0	0,00	69,00	1,47
Colombia	168	84	1,05	1	20,00	78	1,61	0	0,00	74,00	1,58
Costa Rica	200	76	0,95	0	0,00	71	1,47	0	0,00	68,00	1,45
Ecuador	68	90	1,13	0	0,00	84	1,74	0	0,00	80,00	1,70
El Salvador	39	85	1,06	0	0,00	87	1,80	0	0,00	---	---
Guatemala	85	61	0,76	---	---	52	1,08	4	5,71	,00	,00
México	77	40	0,50	0	0,00	86	1,77	0	0,00	,00	,00
Nicaragua	16	96	1,20	0	0,00	96	1,99	---	---	65,00	1,38
Paraguay	317	65	0,81	0	0,00	4	0,08	2	2,86	70,00	1,49
Perú	131	68	0,85	0	0,00	73	1,50	0	0,00	---	---
Venezuela	24	83	1,04	0	0,00	88	1,82	17	24,29	74,00	1,58
<b>TOTAL</b>	<b>3732</b>	<b>80</b>		<b>0,05</b>		<b>48,32</b>		<b>0,70</b>		<b>46,97</b>	

--- Sin datos

#### 4.2.4. *Streptococcus pneumoniae*

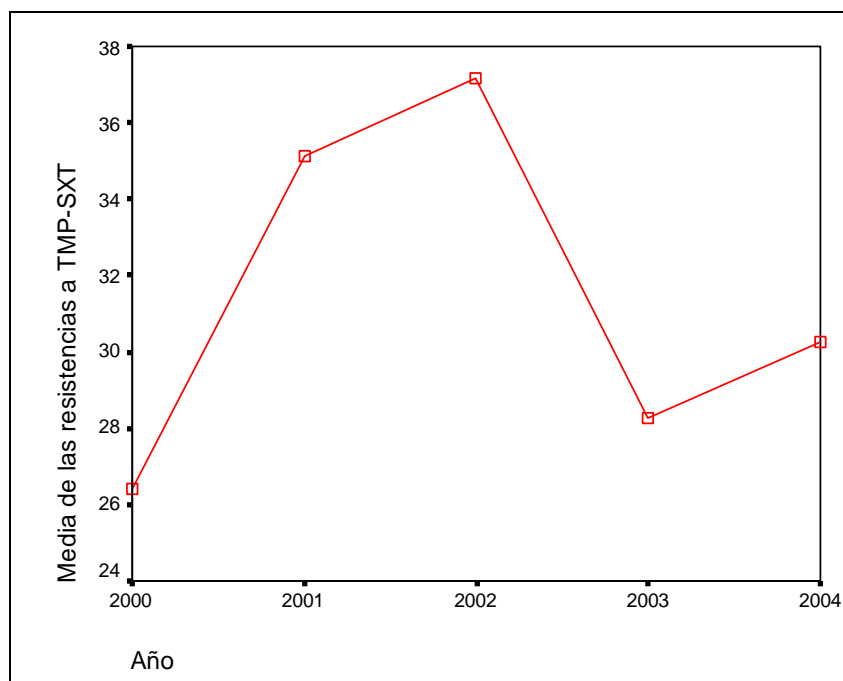
Se probaron las resistencias del neumococo frente a trimetoprim-sulfametoxazol, oxaciclina, cloranfenicol, eritromicina y tetraciclina (Tabla 34, Gráfico 21).

En el periodo de estudio, la media de los porcentajes de cepas resistentes a **trimetoprim sulfametoxazol** permaneció estable a lo largo del tiempo entre el 26 y el 37%, con un intervalo que fue desde el 2% (Cuba, 2000) al 82% (México, 2004).

**Tabla 34.** Número de países con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	8	26,39	14,46	5,11	14,30	38,48	2	46
2001	9	35,11	14,79	4,93	23,75	46,48	18	67
2002	11	37,18	15,90	4,80	26,50	47,87	11	65
2003	7	28,29	12,61	4,76	16,63	39,94	13	54
2004	10	30,27	21,60	6,83	14,82	45,72	4	82

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,0046$  gl = 1 p = 0,945



**Gráfico 21.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a trimetoprim – sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

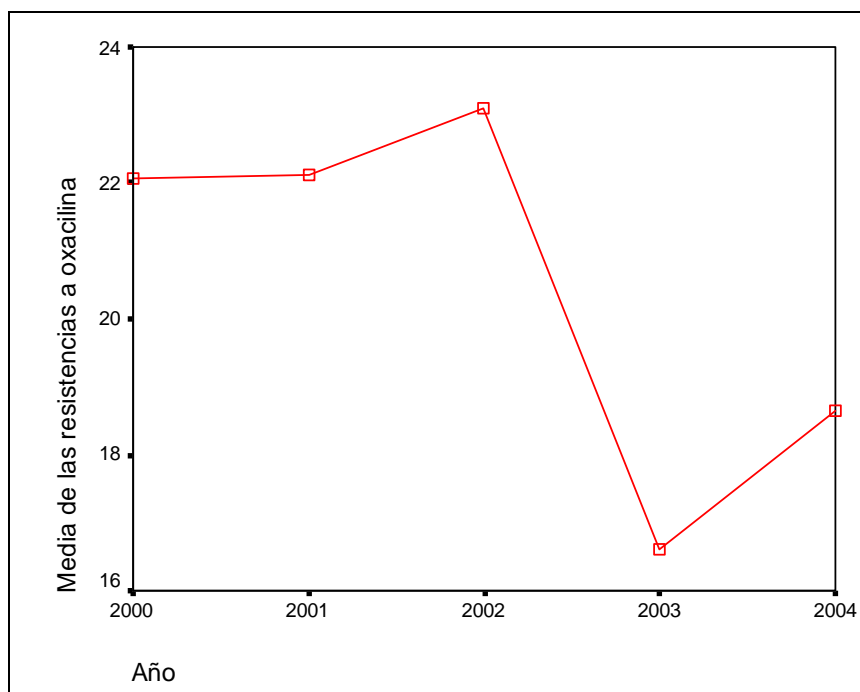
Respecto a la **oxacilina**, la media de los porcentajes de las resistencias oscila entre el 16 y el 23%, a lo largo del periodo de estudio, sin modificación estadísticamente significativa (Tabla 35, Gráfico 22).

**Tabla 35.** Número de países con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a oxacilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	7	22,06	5,28	1,99	17,17	26,94	13,00	28,60
2001	8	22,12	9,78	3,45	13,95	30,29	0,00	31,00
2002	11	23,09	15,36	4,63	12,77	33,41	5,00	63,00
2003	5	16,60	12,05	5,39	1,63	31,57	0,00	29,00
2004	10	18,66	18,94	5,99	5,11	32,21	0,00	65,50

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,733$  gl = 1 p = 0,392





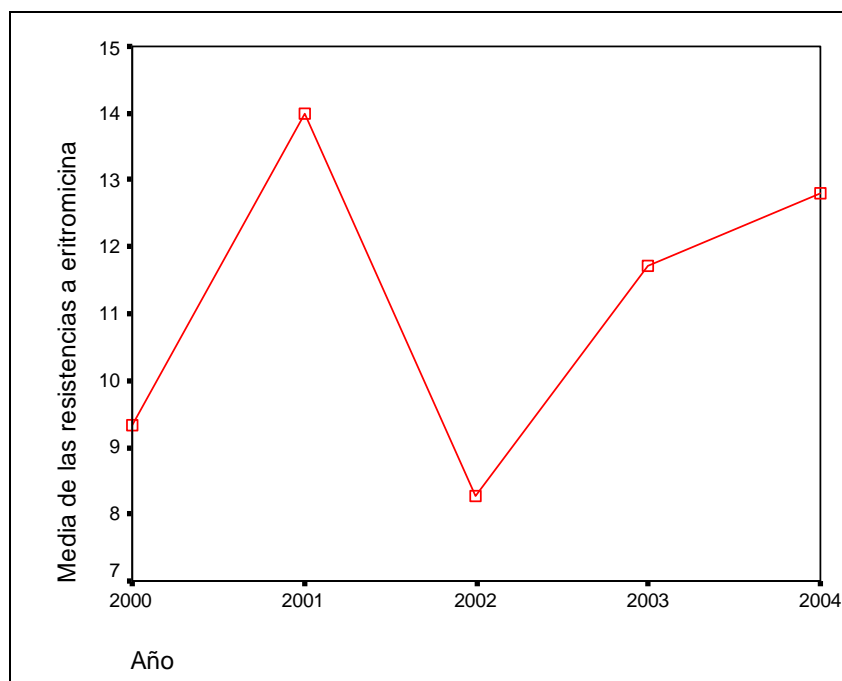
**Gráfico 22.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a la oxacilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

El *S. pneumoniae* frente a **eritromicina** mantiene un nivel de resistencias por debajo del 15% como promedio. Nicaragua (2002) y Honduras (2004) informaron de no identificación de resistencias del *S. pneumoniae* frente a la eritromicina (Tabla 36, Gráfico 23).

**Tabla 36.** Número de países con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a eritromicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	10	9,32	5,44	1,72	5,43	13,21	2,00	19,00
2001	10	14,00	10,46	3,31	6,52	21,48	2,00	31,00
2002	11	8,27	9,81	2,96	1,68	14,86	0,00	30,00
2003	7	11,71	8,42	3,18	3,93	19,50	4,00	22,00
2004	10	12,79	15,37	4,86	1,79	23,79	0,00	47,60

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,356$  gl = 1 p = 0,551



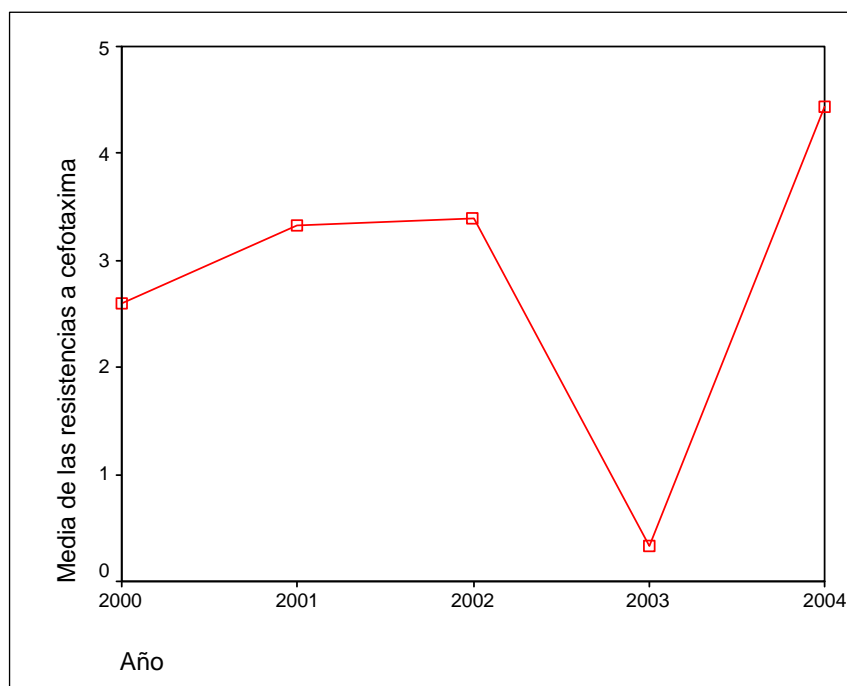
**Gráfico 23.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a la eritromicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004

El grado de desarrollo de resistencias a **cefotaxima** es bajo en la Región, con un rango de 0 al 13% y promedio de los porcentajes del 0,3 al 4,4%, sin apreciarse cambios a lo largo del tiempo (Tabla 37, Gráfica 24).

**Tabla 37.** Número de países con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a cefotaxima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	2,60	3,07	1,54	0,00	7,49	0,00	6,00
2001	6	3,33	5,50	2,25	0,00	9,11	0,00	13,00
2002	5	3,40	5,27	2,36	0,00	9,95	0,00	12,00
2003	6	0,33	0,82	0,33	0,00	1,19	0,00	2,00
2004	3	4,43	5,10	2,95	0,00	17,12	1,00	10,30

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,132$  gl = 1 p = 0,716



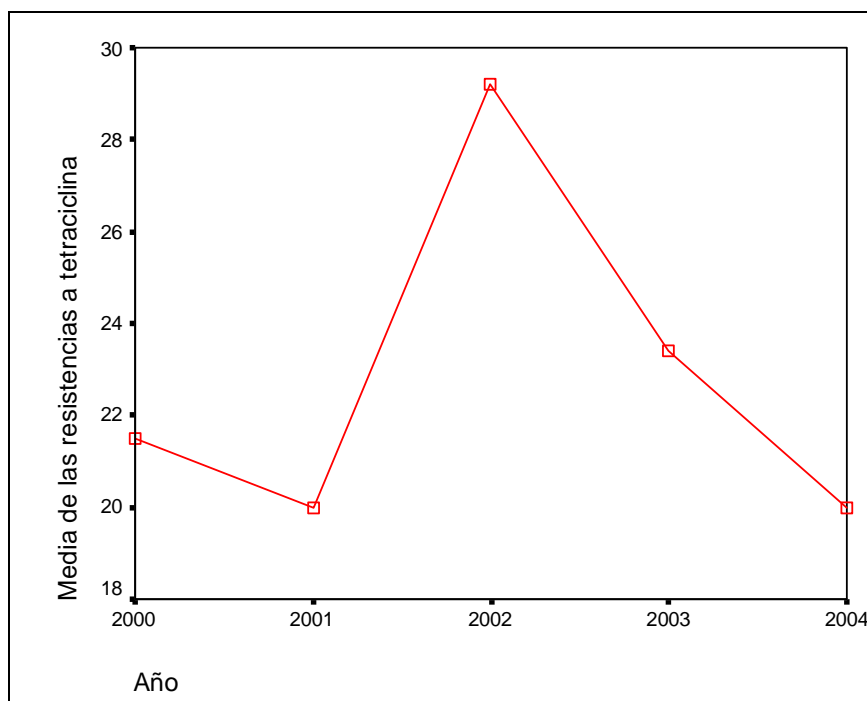
**Gráfico 24.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a la cefotaxima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004

La resistencia del *S. pneumoniae* a la **tetraciclina** se ha mantenido en torno al 20% en el periodo de estudio, sin manifestarse ascenso o descenso significativo. En el año 2004, Chile no reportó ninguna cepa resistente a la tetraciclina entre las 763 estudiadas (Tabla 38, Gráfico 25).

**Tabla 38.** Número de países con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a tetraciclina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	3	21,50	6,50	3,75	5,35	37,65	15,00	28,00
2001	1	20,00	---	---	---	---	20,00	20,00
2002	5	29,20	19,98	8,93	4,39	54,01	9,00	61,00
2003	5	23,40	22,64	10,132	-4,72	51,52	4,00	62,00
2004	8	19,99	17,92	6,34	5,00	34,97	0,00	47,60

-- Sin posibilidad de cálculo.



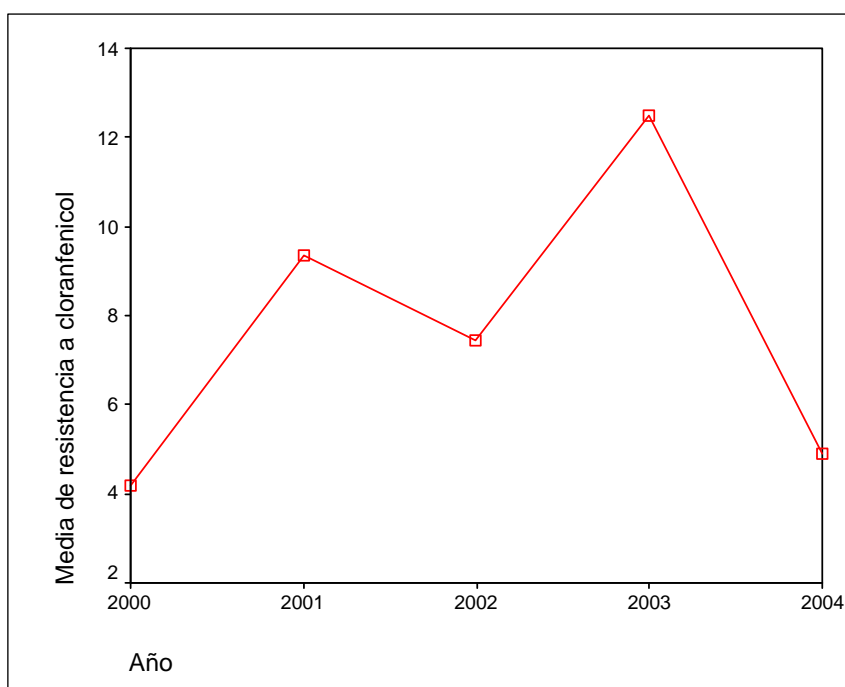
**Gráfico 25.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S pneumoniae* resistentes a la tetraciclina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

El **cloranfenicol** tampoco presenta cambios en la tendencia lineal a lo largo del periodo estudiado (Tabla 39, Gráfico 26). El intervalo de porcentajes es amplio, y está comprendido entre 0 y 41%, con un promedio entre el 4 (2000) y el 12,5 % (2003).

**Tabla 39.** Número de países con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a cloranfenicol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	9	4,17	3,80	1,27	1,24	7,09	,00	12,50
2001	9	9,33	7,02	2,34	3,94	14,73	3,00	22,00
2002	11	7,45	6,33	1,91	3,20	11,71	,00	20,00
2003	6	12,50	16,02	6,54	0,00	29,31	,00	41,00
2004	8	4,91	5,91	2,09	0,00	9,85	,00	14,28

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,512$  gl = 1 p = 0,474



**Gráfico 26.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes al cloranfenicol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Respecto a la situación epidemiológica en 2004 (Tabla 40), Argentina presentaba una tasa ajustada por encima de la media regional frente a cloranfenicol. Pero la situación más alarmante fue la de México, que se encuentra por encima de la media regional en resistencias del *S. pneumoniae* frente trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, oxacilina, eritromicina y tetraciclina. También presentan tasas por encima de la media regional Chile (trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina y eritromicina), Paraguay (trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y oxacilina) y Ecuador (cloranfenicol, oxacilina y eritromicina). Honduras presentó un nivel muy bajo de resistencias frente a cloranfenicol, oxacilina y eritromicina. Estos resultados se aprecian de manera gráfica en los mapas 16 – 20 situados en el anexo.

**Tabla 40.** Porcentaje de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes frente a trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, oxacilina, eritromicina y tetraciclina, tasas ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Trimetoprim-sulfametoxazol		Cloranfenicol		Oxacilina		Eritromicina		Tetraciclina	
País	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	699	20	0,75	4,00	1,49	17,00	0,84	10,00	0,69	9,00	1,14
Bolivia	16	4	0,15	0,00	0,00	6,00	0,30	2,00	0,14	---	---
Chile	763	30	1,13	0,70	0,26	26,00	1,28	22,00	1,52	0,00	0,00
Colombia	143	28	1,05	---	---	8,00	0,39	4,00	0,28	18,00	2,29
Ecuador	21	29	1,07	14,28	5,33	23,80	1,17	47,60	3,29	47,60	6,05
Honduras	11	25	0,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	---	---
México	29	82	3,09	14,00	5,22	65,50	3,23	28,00	1,93	38,00	4,83
Nicaragua	79	15	0,56	---	---	5,00	0,25	10,00	0,69	35,00	4,45
Paraguay	77	49	1,84	4,00	1,49	26,00	1,28	2,00	0,14	10,00	1,27
Uruguay	43	21	0,79	2,32	0,87	9,30	0,46	2,30	0,16	2,32	0,29
<b>TOTAL</b>	<b>1881</b>	<b>26,61</b>		<b>2,68</b>		<b>20,28</b>		<b>14,48</b>		<b>7,87</b>	<b>7,87</b>

--- Sin datos

### 4.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE ORIGEN HOSPITALARIO

#### 4.3.1. *Staphylococcus aureus*

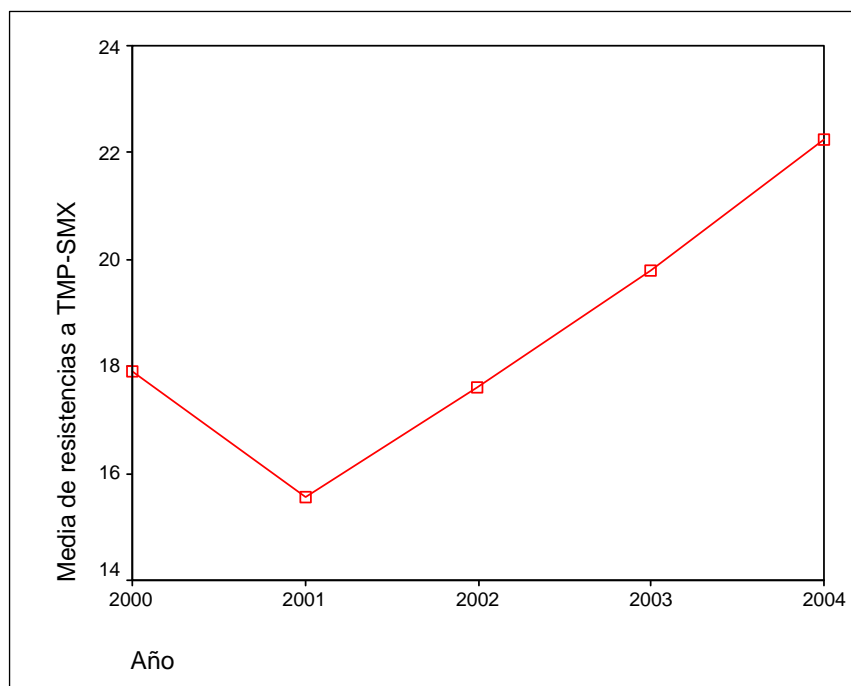
Se analizaron los resultados de resistencia frente a trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, gentamicina, eritromicina, oxaciclina, rifampicina y vancomicina.

Los resultados frente a **trimetoprim sulfametoxazol** se resumen en la Tabla 41, en la que se muestran que la media de resistencias se ha ido incrementando progresivamente, desde el 17,9% hasta el 22,2%. Sin embargo, este incremento no tiene significación estadística en la prueba  $\chi^2$  de tendencia lineal. La representación gráfica se encuentra en el Gráfico 27.

**Tabla 41.** Número de países con aislamientos de *Staphylococcus aureus* de procedencia hospitalaria sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	6	17.90	6.51	2.66	11.07	24.73	8	26
2001	7	15.57	11.00	4.16	5.40	25.74	0	29
2002	12	17.62	17.74	5.12	6.34	28.89	0	57
2003	10	19.80	10.65	3.37	12.18	27.42	5	37
2004	13	22.23	22.20	6.16	8.82	35.64	3	81

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 1,020$  gl = 1 p = 0,312



**Gráfico 27.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. aureus* resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

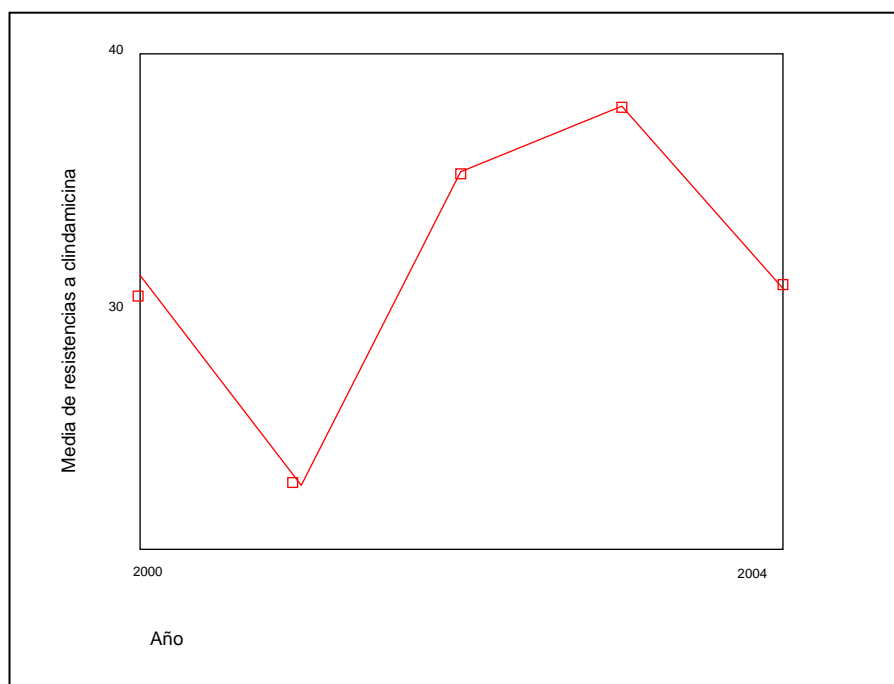
Frente a la **clindamicina**, las medias de los porcentajes de resistencias se encuentran entre el 22 y el 37% en el periodo de estudio, sin identificarse tendencia a lo largo del tiempo (Tabla 42, Gráfico 28).

**Tabla 42.** Número de países con aislamientos de *Staphylococcus aureus* de procedencia hospitalaria sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a clindamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	31,07	18,88	9,44	1,03	61,11	13,00	57,10
2001	5	22,60	11,67	5,22	8,10	37,09	5,00	35,00
2002	8	35,25	18,59	6,57	19,71	50,79	12,00	58,00
2003	8	37,87	18,16	6,42	22,69	53,08	23,00	71,00
2004	11	30,54	23,31	7,03	14,89	46,20	0,00	65,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,647$  gl = 1 p = 0,421





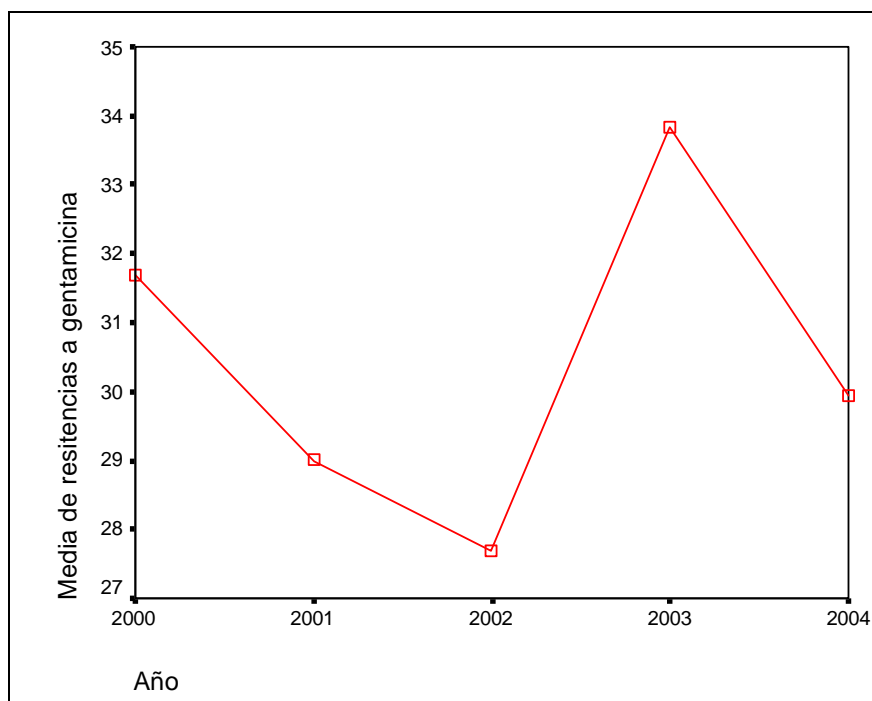
**Gráfico 28.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. aureus* de origen hospitalario resistentes a la clindamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La media de los porcentajes de resistencia a **gentamicina** se encuentra oscilando entre 27 y 33%, con un rango entre 1% (Chile) y 80% (Perú) en 2004. No se aprecian cambios significativos a lo largo del tiempo (Tabla 43, Gráfico 29).

**Tabla 43.** Número de países con aislamientos de *Staphylococcus aureus* de procedencia hospitalaria sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	7	31,69	18,60	7,03	14,48	48,89	7	56
2001	4	29,00	14,67	7,34	5,65	52,35	10	45
2002	10	27,70	15,06	4,76	16,92	38,48	5	49
2003	12	33,83	19,00	5,49	21,76	45,91	5	76
2004	14	29,93	22,78	6,09	16,77	43,08	1	80

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,0005$  gl = 1 p = 0,982



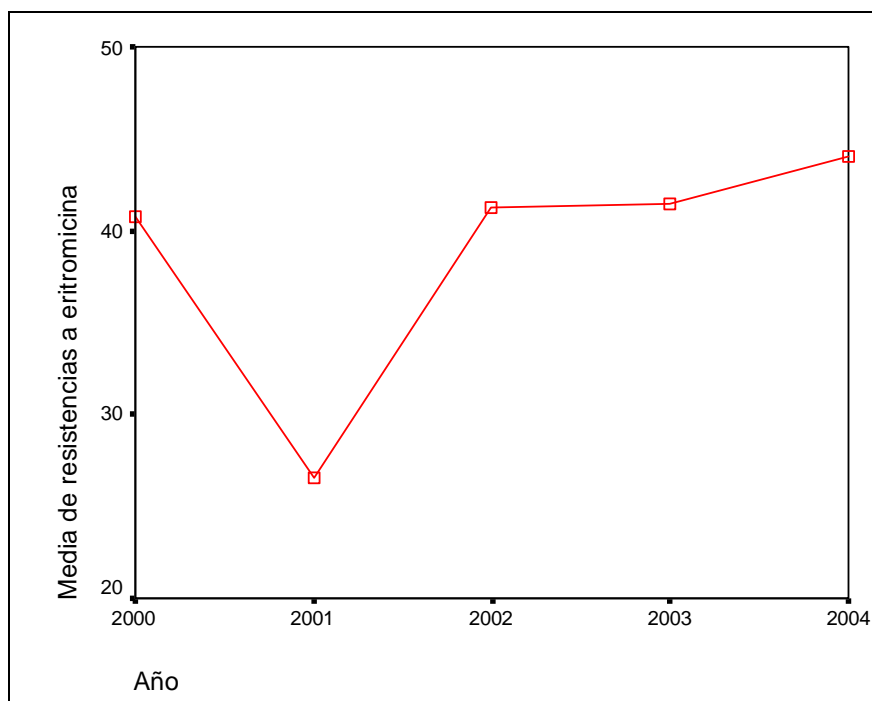
**Gráfico 29.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S aureus* resistentes a la gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Con referencia a la **eritromicina**, el nivel de resistencias es elevado, más del 40% de las cepas de *S aureus* hospitalario presentaban resistencia a este antibiótico en el periodo de estudio. Esta proporción se mantiene estable a lo largo del tiempo (Tabla 44, Gráfico 30).

**Tabla 44.** Número de países con aislamientos de *Staphilococcus aureus* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a eritromicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	7	40,77	17,67	6,68	24,43	57,11	15,00	68,40
2001	5	26,60	10,57	4,73	13,47	39,73	17,00	44,00
2002	13	41,25	14,60	4,05	32,43	50,08	16,00	65,00
2003	12	41,50	16,39	4,73	31,08	51,92	23,00	77,00
2004	13	44,00	18,76	5,20	32,66	55,34	21,00	75,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 1,803$  gl = 1 p = 0,179



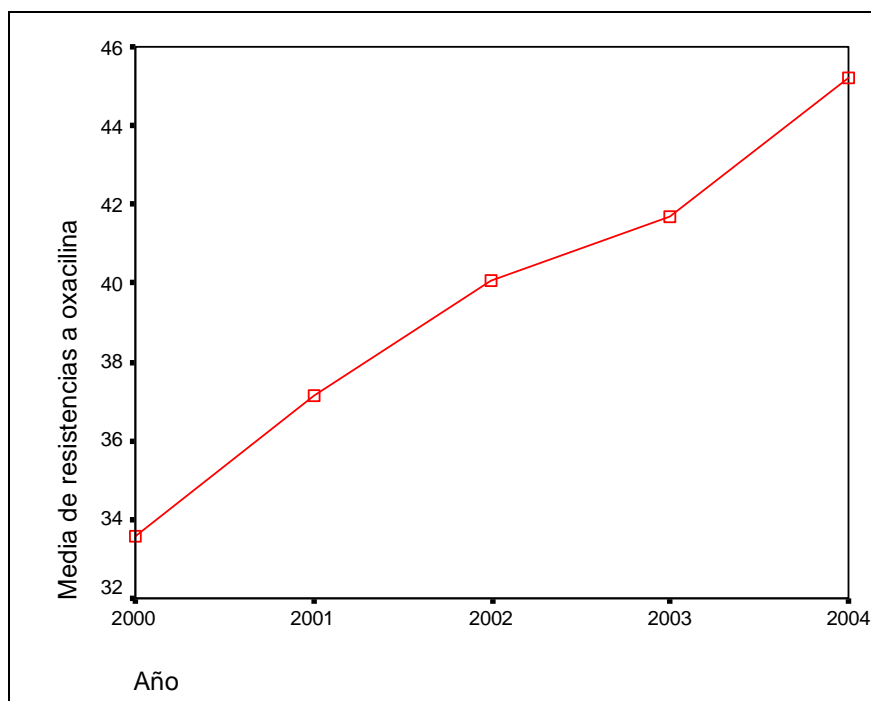
**Gráfico 30.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. aureus* resistentes a la eritromicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004

La sensibilidad frente a **oxacilina** es un indicador de la evolución de la resistencia del *S. aureus* a las penicilinas. En el periodo de estudio se aprecia un progresivo incremento en la media de la resistencia, desde un 33 a un 45%. Esta tendencia se encuentra próxima a la significación estadística ( $p = 0,085$ ) (Tabla 45, Gráfico 31).

**Tabla 45.** Número de países con aislamientos de *Staphylococcus aureus* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a oxacilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	7	33,57	18,75	7,09	16,23	50,91	6,90	55,50
2001	6	37,17	13,94	5,67	22,54	51,79	18,00	56,00
2002	12	40,08	18,70	5,41	28,20	51,97	6,00	65,00
2003	13	41,69	18,74	5,20	30,37	53,02	5,00	78,00
2004	14	45,21	21,02	5,62	33,08	57,35	12,00	80,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 2,959$  gl = 1  $p = 0,085$



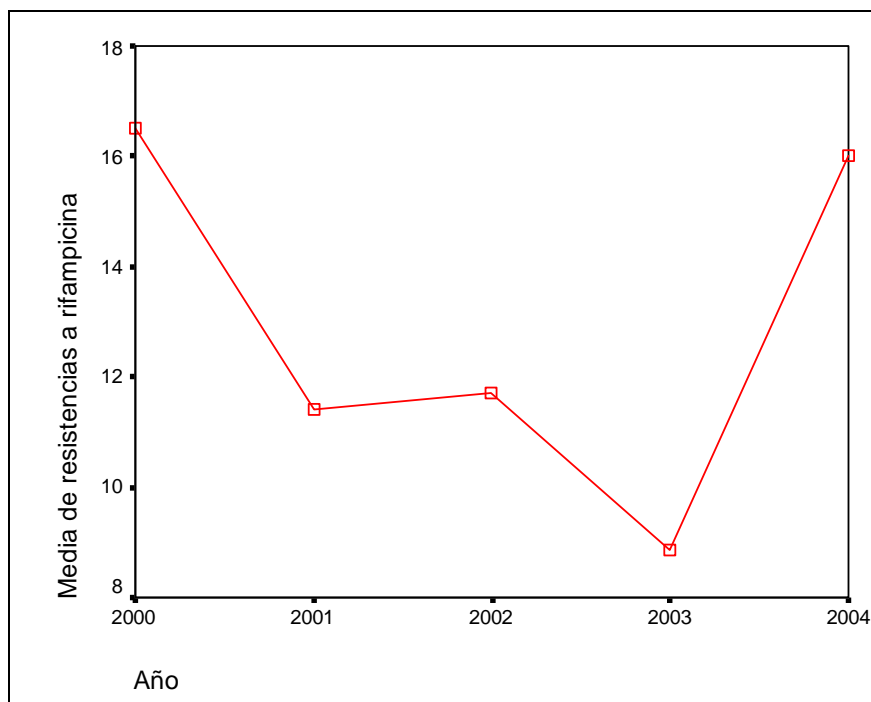
**Gráfico 31.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S aureus* resistentes a la oxacilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

En el periodo de estudio, la media de las resistencias a la **rifampicina** se encuentra en un intervalo entre el 16 y el 8%, sin apreciarse tendencia lineal con significación estadística en el periodo considerado (Tabla 46, Gráfico 32).

**Tabla 46.** Número de países con aislamientos de *Staphylococcus aureus* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a rifampicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	16,50	9,58	4,28	4,61	28,39	6,50	30,00
2001	5	11,40	9,68	4,33	0,00	23,43	2,00	26,00
2002	10	11,70	8,29	2,62	5,77	17,63	2,00	29,00
2003	8	8,87	7,86	2,78	2,30	15,45	0,00	25,00
2004	9	16,00	24,12	8,04	0,00	34,54	2,00	78,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,0087$  gl = 1 p = 0,926



**Gráfico 32.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *S. aureus* resistentes a la rifampicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Durante el periodo de estudio, los países informaron sobre las resistencias a la **vancomicina**, sin encontrar cepas resistentes (Tabla 47), excepto en el año 2004, para El Salvador, que informó sobre un 1% de cepas de *S. aureus* hospitalario resistentes a vancomicina.

**Tabla 47.** Países con aislamientos de *Staphylococcus aureus* sometidos a prueba de susceptibilidad a vancomicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

País	Año				
	2000	2001	2002	2003	2004
<b>Argentina</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Bolivia</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Brasil</b>	---	---	0,00	---	---
<b>Chile</b>	---	---	---	---	0,00
<b>Colombia</b>	---	---	0,00	0,00	0,00
<b>Costa Rica</b>	---	---	0,00	---	---
<b>Cuba</b>	0,00	---	---	0,00	---
<b>Ecuador</b>	0,00	0,00	---	0,00	0,00
<b>El Salvador</b>	---	0,00	0,00	---	1,00
<b>Guatemala</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>México</b>	---	---	0,00	0,00	0,00
<b>Nicaragua</b>	---	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Paraguay</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	---
<b>Perú</b>	---	---	0,00	0,00	0,00
<b>Venezuela</b>	---	---	0,00	---	0,00
<b>Uruguay</b>	---	---	---	0,00	0,00
<b>Honduras</b>	---	---	---	---	0,00

--- Sin datos

Al realizar la comparación de las tasas ajustadas entre los diferentes países de la Región, año 2004 (Tabla 48), se puede apreciar que los países que se encuentran en los cuartiles superiores son los siguientes: Chile (frente a trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina, eritromicina y clindamicina), Colombia (gentamicina y clindamicina), Perú (trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, oxacilina, eritromicina y rifampicina). Las diferencias en las tasas ajustadas se pueden apreciar en los mapas 21 al 26, en el Anexo.

**Tabla 48.** Porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* de origen hospitalario resistentes frente a trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, oxacilina, eritromicina, rifampicina y clindamicina, tasas brutas y ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Trimetoprim-sulfametoxazol		Gentamicina		Oxacilina		Eritromicina		Rifampicina		Clindamicina	
Pais	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	5851	8	0,45	38	0,98	42	0,92	38	0,89	9	1,19	31	1,00
Bolivia	685	---	---	32	0,82	38	0,83	40	0,94	---	---	34	1,10
Chile	246	81	4,51	1	0,03	80	1,75	74	1,74	---	---	65	2,09
Colombia	7086			47	1,21	47	1,03	46	1,08	4	0,53	47	1,51
Ecuador	1363	12	0,67	15	0,39	25	0,55	23	0,54	5	0,66	18	0,58
Guatemala	1483	3	0,17	59	1,52	64	1,40	69	1,62	2	0,26	64	2,06
Honduras	393	9	0,50	---	---	12	0,26	32	0,75	---	---	---	---
México	497	8	0,45	12	0,31	52	1,14	---	---	---	---	---	---
Nicaragua	296	36	2,00	5	0,13	20	0,44	34	0,80	---	---	15	0,48
Perú	1407	38	2,12	80	2,06	76	1,67	75	1,77	18	2,38	0	0,00
Paraguay	980	6	0,33	40	1,03	44	0,96	26	0,61	14	1,85	---	---
El Salvador	2480	32	1,78	43	1,10	55	1,21	55	1,29	8	1,06	48	1,55
Uruguay	1431	7	0,39	14	0,36	59	1,29	39	0,92	2	0,26	14	0,45
Venezuela	2114	11	0,61	25	0,64	19	0,42	21	0,49	22	2,91	0	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>26312</b>	<b>17,97</b>		<b>38,93</b>		<b>45,64</b>		<b>42,48</b>		<b>5,56</b>		<b>31,04</b>	

--- Sin datos

### 4.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Se presentan los resultados de las resistencias frente piperacilina, imipenem, ciprofloxacina, gentamicina, amikacina y ceftazidima.

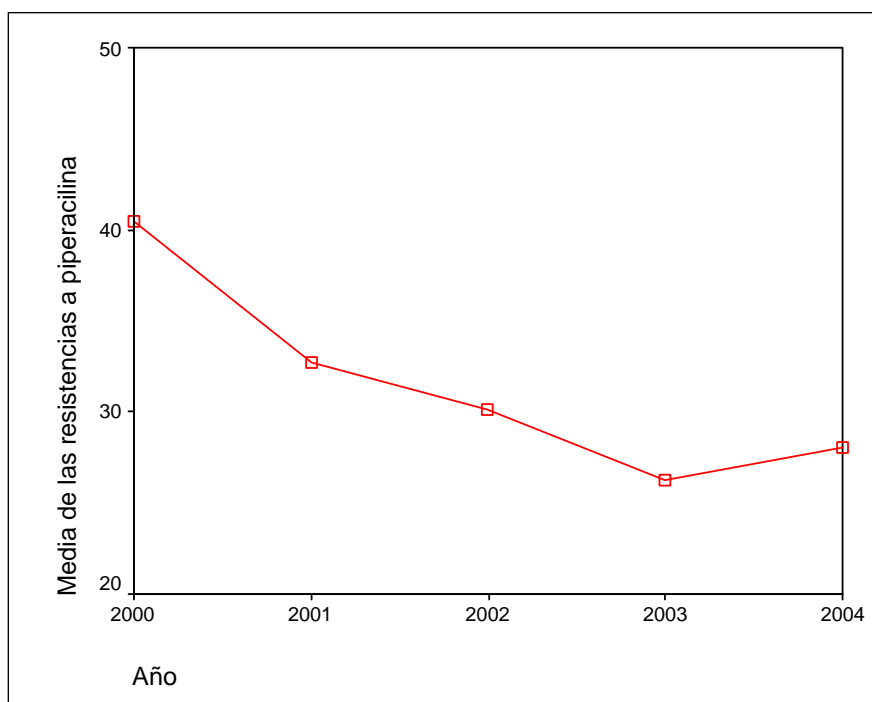
Frente a la **piperacilina**, el intervalo de resistencias es muy amplio, desde el 0 al 68% (2002). La media regional de los porcentajes de resistencia ha presentado una disminución a lo largo del tiempo, alcanzando la significación estadística (Tabla 49, Gráfico 33).

**Tabla 49.** Número de países con aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a piperacilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	40,46	14,20	6,35	22,83	58,09	25,00	59,80
2001	3	32,67	5,69	3,28	18,54	46,79	28,00	39,00
2002	7	30,14	20,42	7,72	11,25	49,03	0,00	68,00
2003	9	26,22	11,36	3,79	17,49	34,95	0,00	37,00
2004	8	28,00	6,55	2,31	22,53	33,47	18,00	39,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 4,45$  gl = 1 p = 0,034





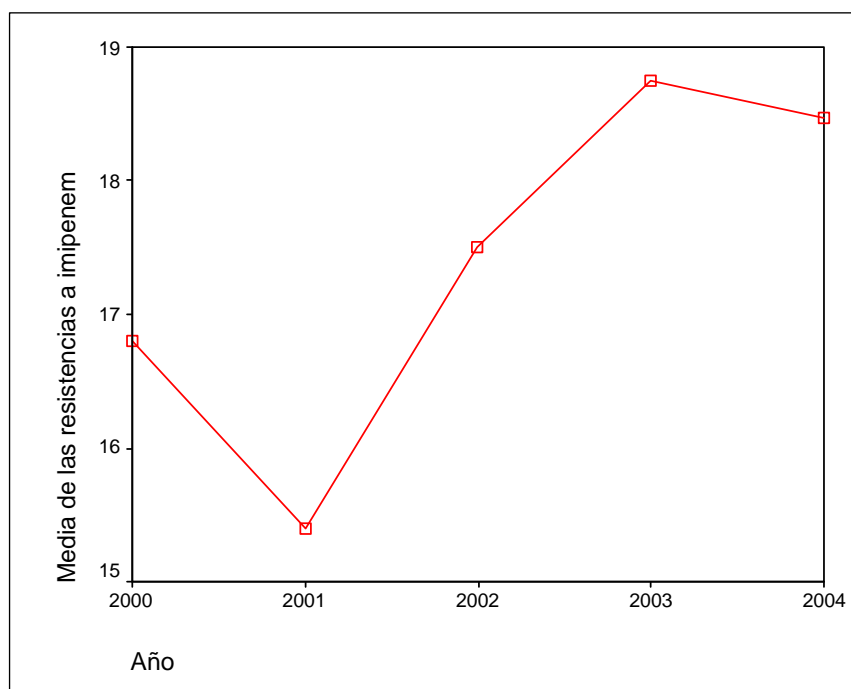
**Gráfico 33.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a piperacilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La media de los porcentajes de la resistencia de *P. aeruginosa* a **imipenem** se mantiene constante a lo largo del tiempo, entre el 15 y el 20%. Cuba (2002), y Uruguay (2004) no identificaron ninguna cepa resistente a imipenem entre las estudiadas (Tabla 50, Gráfico 34).

**Tabla 50.** Número de países con aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a imipenem, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	16,80	6,23	2,79	9,06	24,54	9,00	25,50
2001	5	15,40	6,02	2,69	7,92	22,88	8,00	23,00
2002	11	17,50	12,01	3,62	9,43	25,57	0,00	37,00
2003	12	18,75	11,96	3,45	11,15	26,35	1,00	46,00
2004	15	18,47	13,01	3,36	11,26	25,67	0,00	51,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,250$  gl = 1 p = 0,617



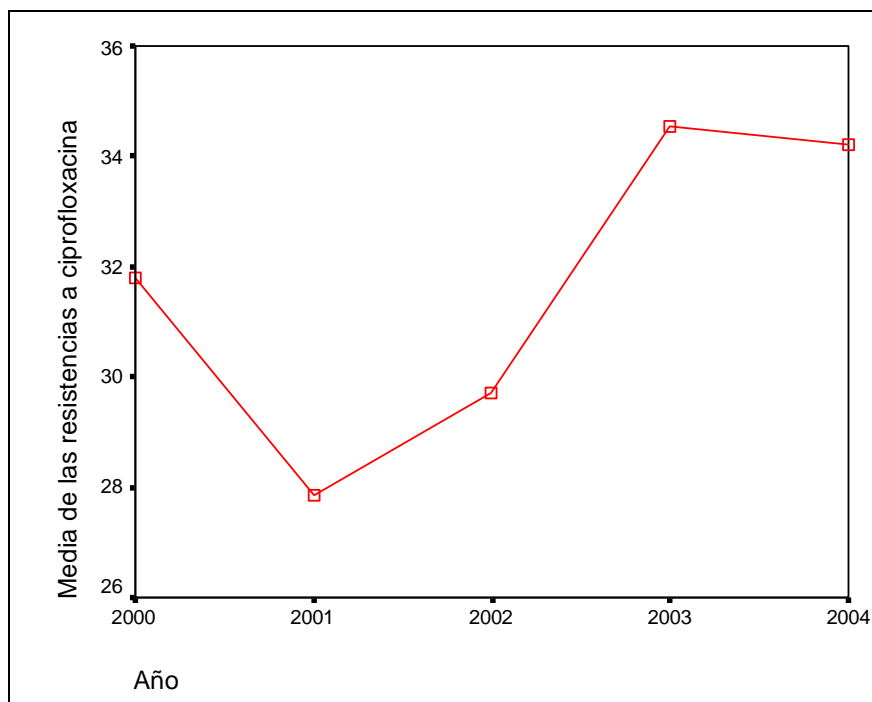
**Gráfico 34.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

El nivel de resistencias de la *P. aeruginosa* frente a la **ciprofloxacina**, se mantiene en torno al 30%, oscilando entre el 27,8 y el 34,5% (Tabla 51, Gráfico 35). El intervalo entre países es amplio, y así en el año 2004, Cuba presentó un 0% (n = 31 cepas) y Perú 68% (n = 815 cepas).

**Tabla 51.** Número de países con aislamientos de *Pseudomonas aureginosa* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	6	31,78	16,34	6,67	14,64	48,93	5	51
2001	7	27,86	12,32	4,66	16,46	39,25	10	49
2002	14	29,71	10,97	2,93	23,38	36,05	5	45
2003	15	34,53	16,63	4,29	25,32	43,74	10	67
2004	15	34,20	15,74	4,07	25,48	42,92	0	68

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,557$  gl = 1 p = 0,45



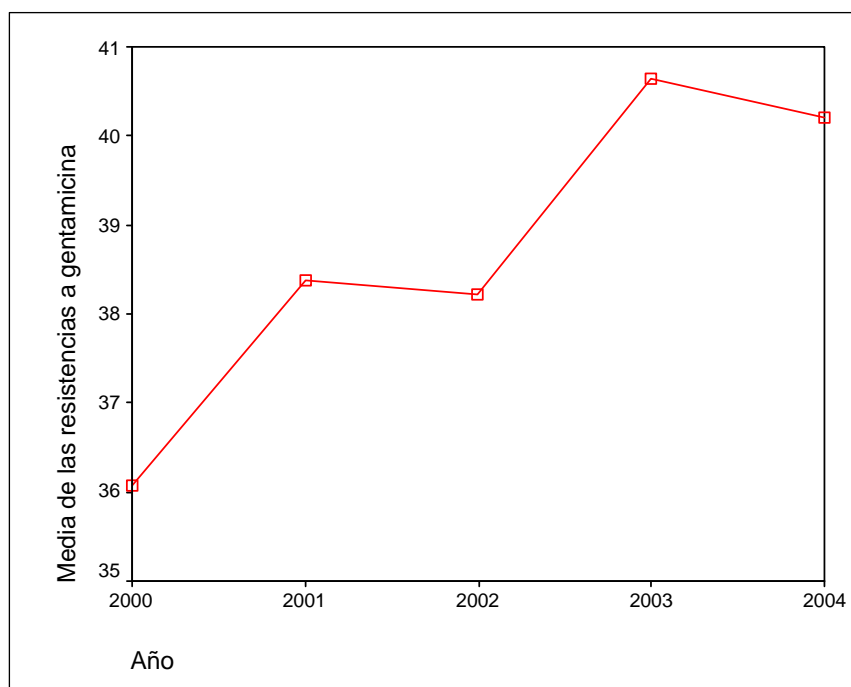
**Gráfico 35.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La media de las resistencias frente a la **gentamicina** ha presentado una tendencia clara hacia el incremento, desde el 36 al 40%, sin alcanzar la significación estadística (Tabla 52, Gráfico 36).

**Tabla 52.** Número de países con aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	36,08	22,21	9,93	8,51	63,65	4	60
2001	8	38,38	9,72	3,44	30,25	46,50	27	52
2002	14	38,21	10,16	2,72	32,35	44,08	14	57
2003	14	40,64	14,36	3,84	32,35	48,93	19	67
2004	14	40,21	12,56	3,36	32,96	47,47	29	71

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,423$  gl = 1 p = 0,516



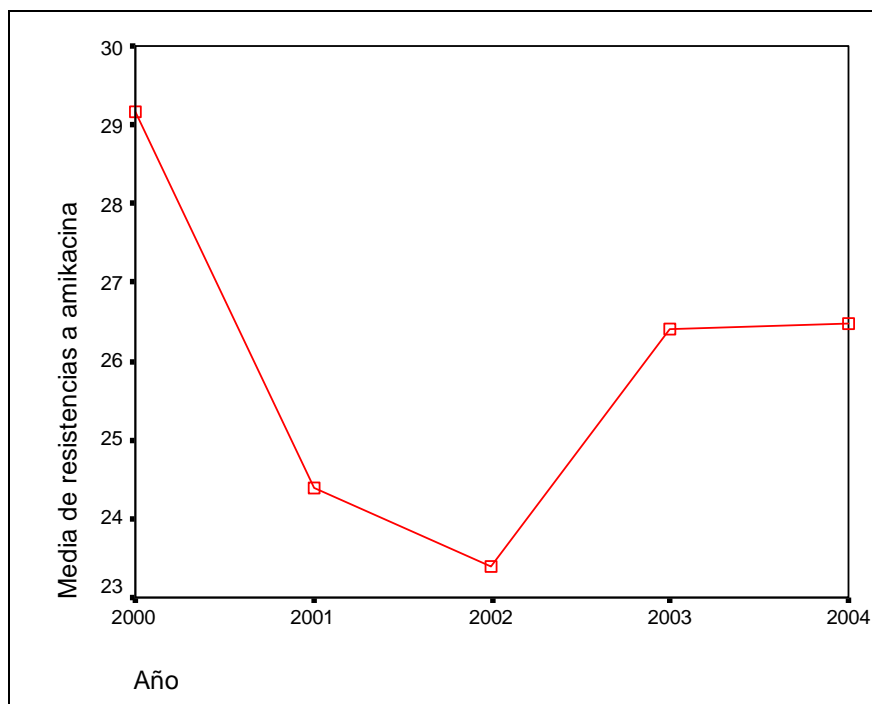
**Gráfico 36.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Sin embargo, la resistencia frente a la **amikacina**, durante el periodo de estudio, se ha mantenido oscilando entre el 29 y el 23%, con cierta tendencia a la disminución de los niveles de resistencia (Tabla 53, Gráfico 37). El intervalo entre países es amplio, desde el 4,7 (Argentina, 2000, n = 1.843) hasta el 60% de las cepas estudiadas (Perú, 2004, n = 1.046).

**Tabla 53.** Número de países con aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a amikacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	29,16	17,10	7,65	7,92	50,40	4,70	43,10
2001	5	24,40	6,23	2,79	16,67	32,13	18,00	34,00
2002	13	23,38	9,32	2,59	17,75	29,02	10,00	38,00
2003	12	26,42	13,68	3,95	17,72	35,11	8,00	60,00
2004	15	26,47	11,68	3,02	20,00	32,93	11,00	58,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,084$  gl = 1 p = 0,772



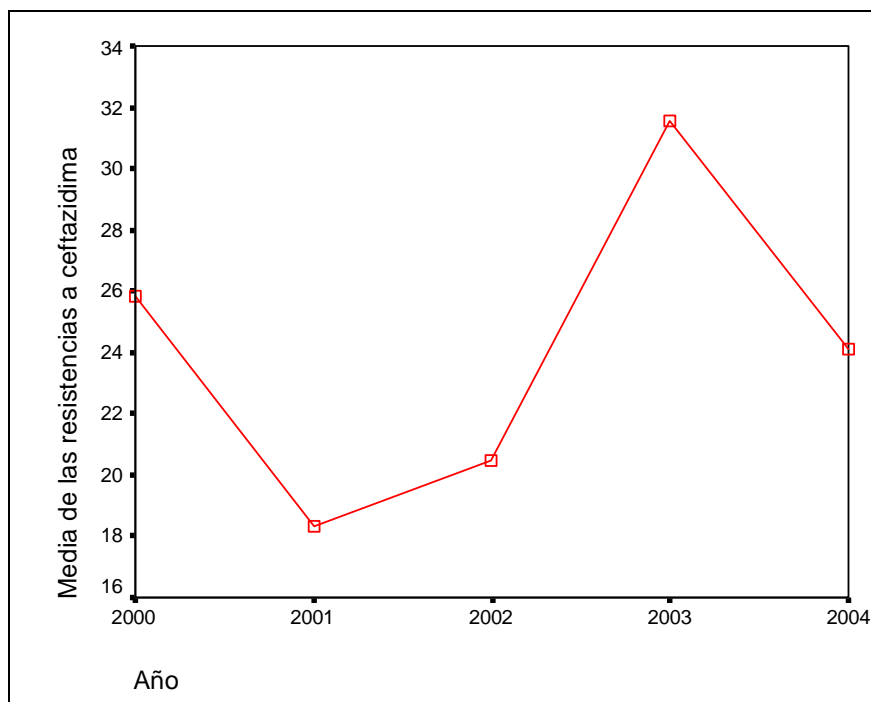
**Gráfico 37.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a amikacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Frente a la **ceftazidima**, la media del porcentaje de resistencias se encuentra oscilando en torno al 25%, sin que se defina ninguna tendencia a lo largo de los cinco años del estudio (Tabla 54, Gráfico 38).

**Tabla 54.** Número de países con aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ceftazidima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	25,86	12,32	5,51	10,56	41,16	15,30	46,10
2001	6	18,33	6,53	2,67	11,48	25,19	9,00	24,00
2002	12	20,47	9,56	2,76	14,42	26,55	3,00	35,00
2003	13	31,54	17,49	4,85	20,97	42,10	13,00	73,00
2004	13	24,08	13,82	3,83	15,73	32,43	2,00	59,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,547$  gl = 1 p = 0,459



**Gráfico 38.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ceftazidima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Respecto al año 2004, los datos de las diferentes tasas ajustadas (Tabla 55) muestran que los países que están situados en los cuartiles superiores son Bolivia (ciprofloxacina, gentamicina y ceftazidima), Ecuador (ciprofloxacina, gentamicina e imipenem), Guatemala (imipenem y amikacina), Paraguay (imipenem, piperacilina y amikacina), y Perú (ciprofloxacina, gentamicina, imipenem y ceftazidima). Los cuartiles de las tasas ajustadas de las resistencias de la *Pseudomonas* se representan en los mapas 27 - 32 del Anexo.

**Tabla 55.** Porcentaje de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes frente a ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, piperacilina, amikacina y ceftazidima, tasas brutas y ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Ciprofloxacina		Gentamicina		Imipenem		Piperacilina		Amikacina		Ceftazidima	
PAIS	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	3683	30	0,86	29	0,78	11	0,59	22	0,79	22	0,88	9	0,45
Bolivia	477	49	1,40	51	1,37	9	0,48	---	---	---	---	33	1,65
Chile	71	35	1,11	33	0,89	15	0,80	---	---	19	0,76	21	1,05
Colombia	3694	31	0,89	33	0,89	17	0,91	30	1,08	17	0,68	19	0,95
Costa Rica	499	42	1,20	38	1,02	3	0,16	33	1,18	15	0,6	18	0,90
Ecuador	952	50	1,43	55	1,48	24	1,29	---	---	32	1,28	30	1,50
El Salvador	1097	35	1,11	30	0,81	9	0,48	---	---	22	0,88	---	---
Guatemala	1476	42	1,20	---	---	32	1,71	30	1,08	37	1,48	22	1,10
Honduras	527	---	---	53	1,43	31	1,66	18	0,65	39	1,56	24	1,20
México	89	23	0,66	29	0,78	20	1,07	---	---	27	1,08	31	1,55
Nicaragua	593	16	0,46	35	0,94	10	0,54	27	0,97	11	0,44	---	---
Paraguay	517	36	1,03	40	1,08	24	1,29	39	1,4	30	1,20	---	---
Perú	815	68	1,95	71	1,91	51	2,73	---	---	58	2,31	59	2,96
Uruguay	150	29	0,83	31	0,83	0	0	---	---	21	0,84	30	1,50
Venezuela	2166	27	0,77	35	0,94	21	1,13	25	0,9	24	0,96	15	0,75
<b>TOTAL</b>	<b>16806</b>	<b>34,90</b>		<b>37,17</b>		<b>18,66</b>		<b>27,85</b>		<b>25,06</b>		<b>19,94</b>	

--- Sin datos

### 4.3.3. *Escherichia coli* procedente de aislamientos hospitalarios

Se analizó la sensibilidad del *E. coli* frente a trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, ciprofloxacina, gentamicina, amikacina y piperacilina-tazobactam.

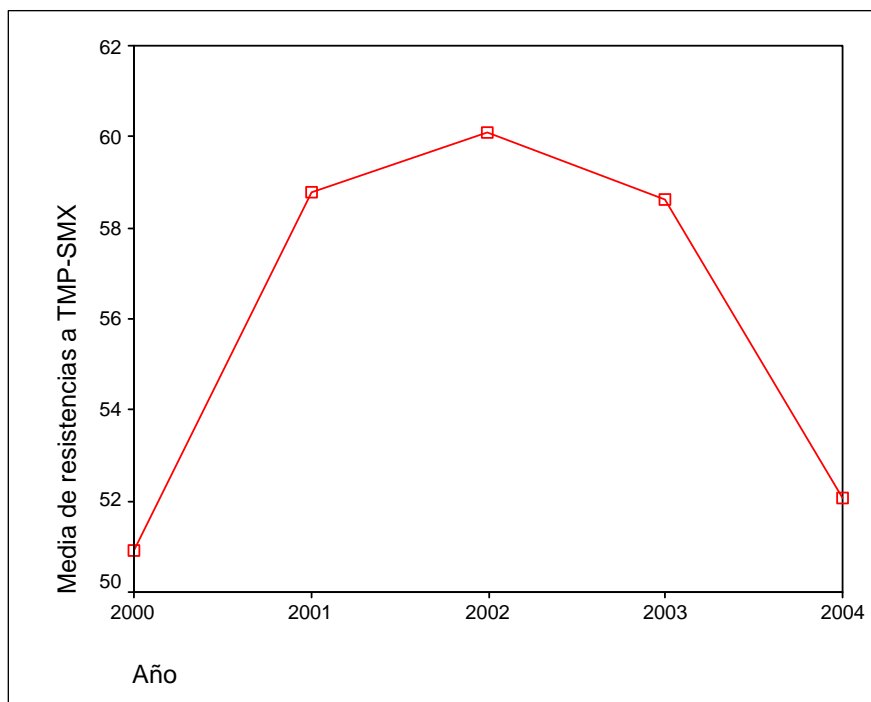
Durante el período del estudio, la media de resistencias frente al **trimetoprim-sulfametoxazol** oscila entre el 50 y el 60%, sin poder describirse una tendencia a lo largo del tiempo. Llama la atención el nivel tan bajo de resistencias de *E coli* en Venezuela, donde en el año 2004 se informó de un 1% de cepas resistentes (Tabla 56, Gráfico 39).

**Tabla 56.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* de origen hospitalario sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	50,93	16,37	8,19	24,87	76,98	39	74
2001	5	58,80	12,66	5,66	43,08	74,52	39	69
2002	12	60,08	13,50	3,90	51,51	68,66	36	80
2003	11	58,64	14,45	4,36	48,93	68,35	33	73
2004	12	52,08	21,14	6,10	38,65	65,52	1	78

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,016$  gl = 1 p = 0,899





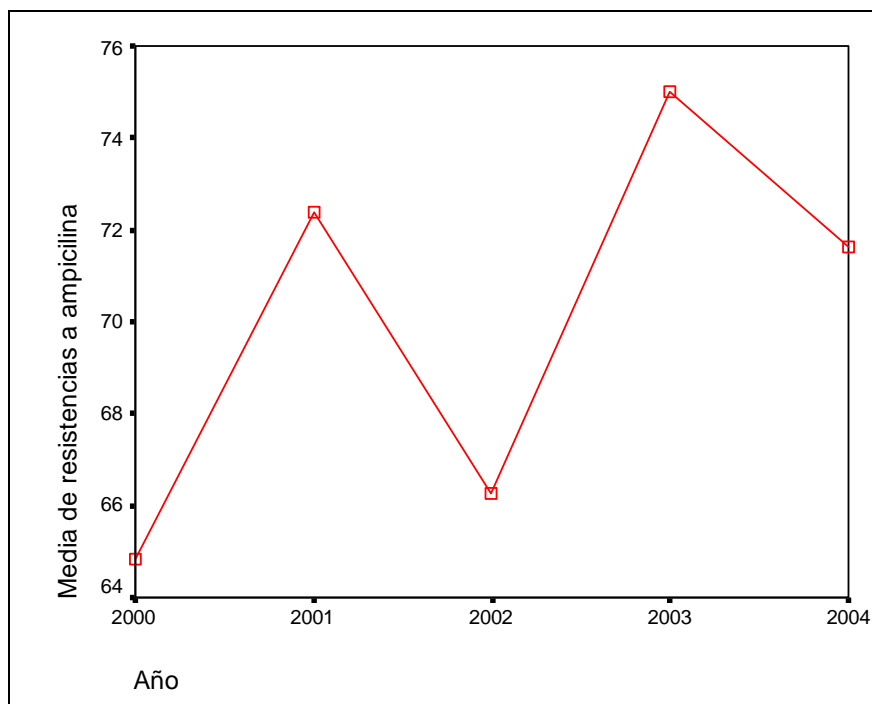
**Gráfico 39.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a trimetoprim – sulfametoxazol, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

De manera similar, frente a la **ampicilina**, la media de resistencias se ha mantenido oscilando entre 65 y 75%, pero con una tendencia ascendente, aunque sin alcanzar la significación estadística esta tendencia lineal (Tabla 57, Gráfico 40).

**Tabla 57.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* de origen hospitalario sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	64,83	4,45	2,22	57,75	71,90	59	69
2001	5	72,40	8,79	3,93	61,48	83,32	59	82
2002	12	66,25	21,10	6,09	52,85	79,65	8	83
2003	11	75,00	10,44	3,15	67,99	82,01	59	87
2004	13	71,62	10,24	2,84	65,43	77,80	58	87

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 1,065$  gl = 1 p = 0,302



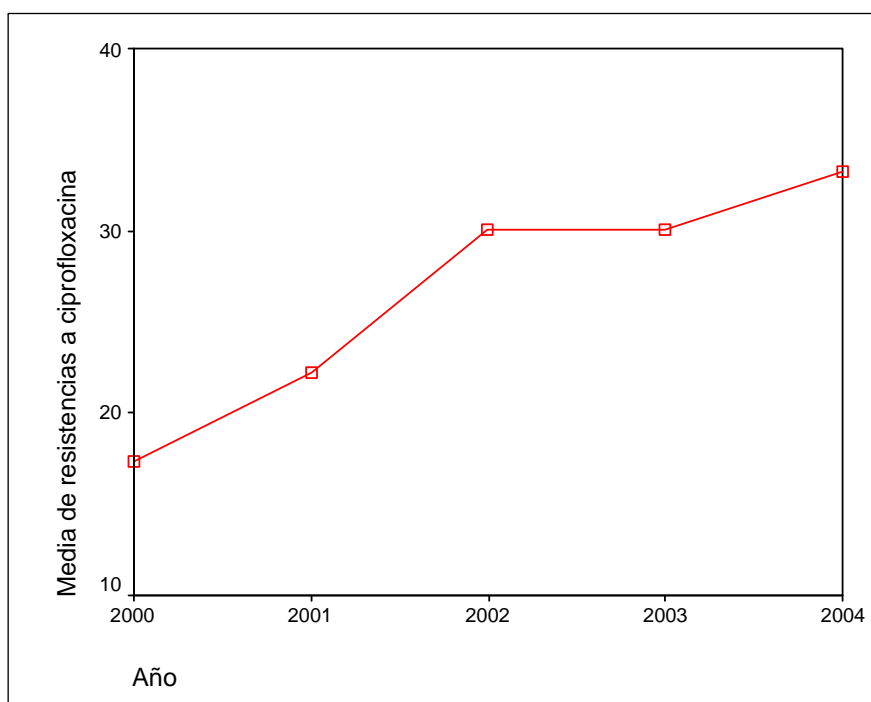
**Gráfico 40.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a ampicilina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La media de resistencias frente a la **ciprofloxacina** se encontraba en el 17% en el año 2000, y ascendió progresivamente hasta el 33%, esta tendencia tiene significación estadística ( $p = 0,004$ ). Uruguay, que informó sobre este microorganismo y antibiótico, en los años 2003 y 2004, presenta los porcentajes más bajos de resistencia, 5 y 7% respectivamente. (Tabla 58, Gráfico 41)

**Tabla 58.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* de origen hospitalario sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	3	17,33	8,08	4,67	0,00	37,41	10	26
2001	4	22,25	9,07	4,53	7,82	36,68	11	33
2002	11	30,09	14,98	4,52	20,03	40,16	11	62
2003	10	30,10	16,89	5,34	18,02	42,18	5	64
2004	13	33,23	16,01	4,44	23,56	42,91	7	70

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 8,218$  gl = 1  $p = 0,004$



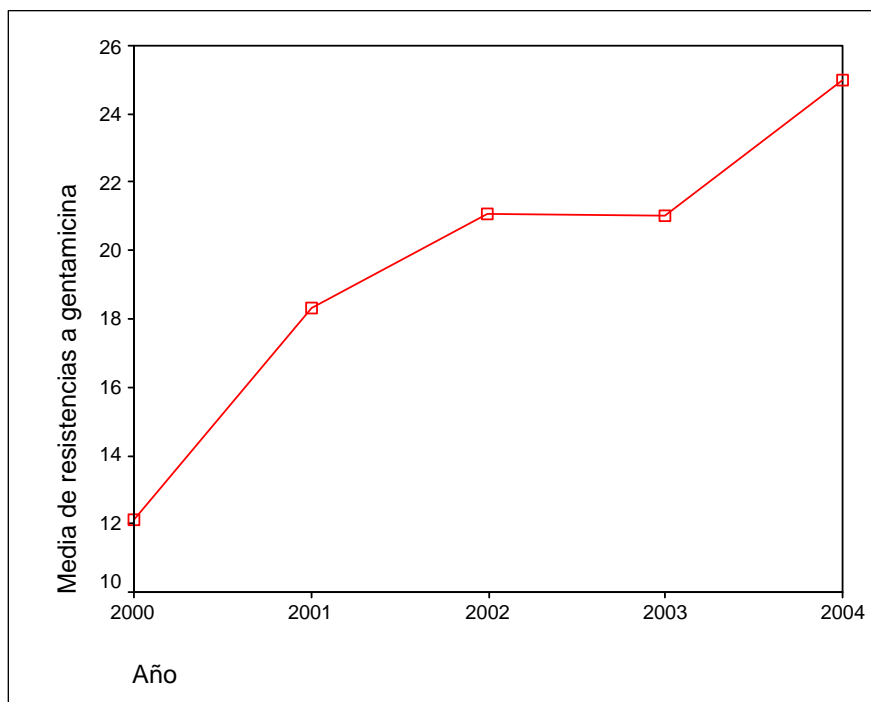
**Gráfico 41.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a ciprofloxacina. Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

El *E. coli* hospitalario ha incrementado su resistencia a la **gentamicina** desde un 12% de media de resistencias en 2000 a un 25% de media en el 2004 ( $p = 0,02$ ) (Tabla 59, Gráfico 42). El intervalo en el último año es muy amplio, entre el 1% (Venezuela,  $n = 5.768$ ) y el 70% (Uruguay,  $n = 378$ )

**Tabla 59.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* de origen hospitalario sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	3	12,10	3,55	2,05	3,27	20,93	8	14
2001	3	18,33	8,62	4,98	-3,08	39,75	9	26
2002	12	21,08	10,22	2,95	14,59	27,58	6	43
2003	10	21,00	9,98	3,16	13,86	28,14	7	40
2004	12	25,00	18,18	5,25	13,45	36,55	1	70

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 5,948$  gl = 1  $p = 0,020$



**Gráfico 42.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* de procedencia hospitalaria resistentes a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

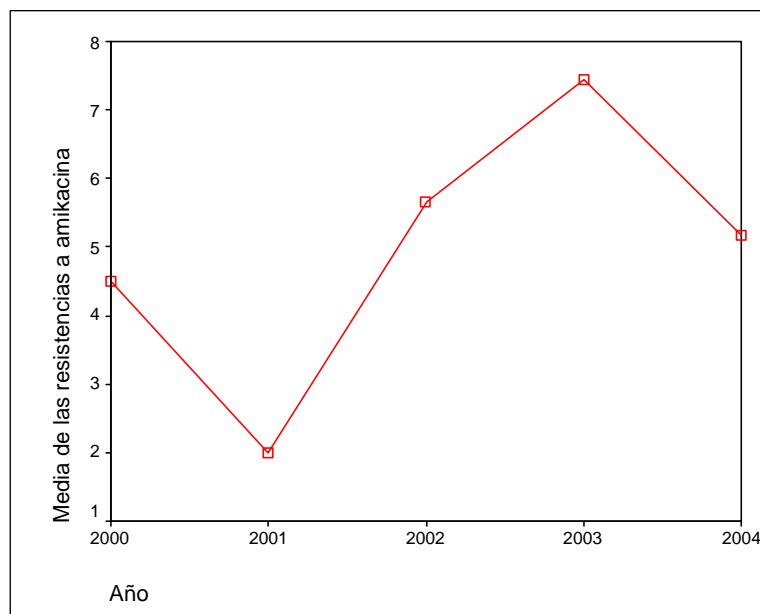
Sin embargo, frente a otro aminoglucósido, **amikacina**, no se aprecia tendencia a lo largo del periodo estudiado. Las resistencias se encuentran entre el 1 y el 16%, y la media se encuentra entre el 5 y el 7% (Tabla 60, Gráfico 43).

**Tabla 60.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* de origen hospitalario sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a amikacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	2	4,50	3,53	2,50	-27,26	36,26	2,00	7,00
2001	1	2,00	---	---	---	---	2,00	2,00
2002	9	5,67	3,60	1,20	2,89	8,44	2,00	13,00
2003	9	7,44	4,80	1,59	3,76	11,13	3,00	16,00
2004	12	5,18	4,56	1,31	2,28	8,07	1,00	14,00

--- Sin posibilidad de cálculo

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,568$  gl = 1 p = 0,450



**Gráfico 43.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* de procedencia hospitalaria resistentes a amikacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

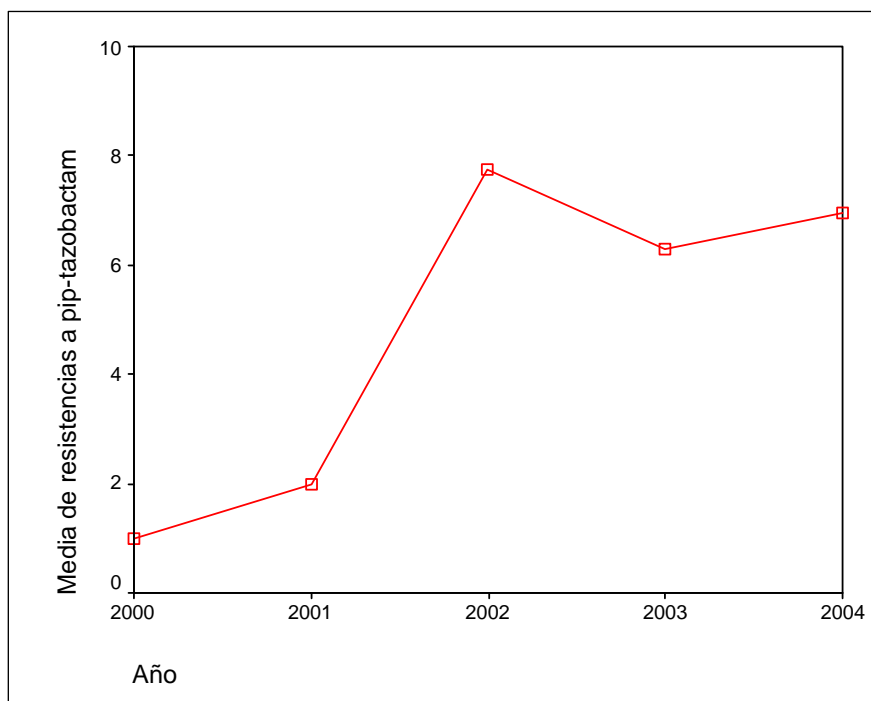
La prueba de sensibilidad frente a **piperacilina-tazobactam** se introdujo en los últimos años en la Región. Durante los años 2000 y 2001, Argentina era el único país que probaba la sensibilidad del *E coli* hospitalario frente a este antibiótico, encontrando prevalencia del 1 y 2% para cada año ( $n = 5.916$  y  $5.971$ , respectivamente). La prueba de tendencia lineal se realizó para los años 2002, 2003 y 2004. En ese periodo, no se aprecia tendencia lineal con significación estadística; el rango de la media de resistencias se sitúa entre el 6,3 y el 7,75 % (Tabla 61, Gráfico 44).

**Tabla 61.** Número de países con aislamientos de *Escherichia coli* de origen hospitalario sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a piperacilina-tazobactam, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	1	1,00	---	---	---	---	1,00	1,00
2001	1	2,00	---	---	---	---	2,00	2,00
2002	8	7,75	4,89	1,73	3,66	11,84	2,00	19,00
2003	7	6,29	3,64	1,37	2,92	9,65	2,00	12,00
2004	10	6,96	4,64	1,47	3,64	10,28	,40	15,00

--- Sin posibilidad de cálculo

Prueba de tendencia lineal (2002 – 2004):  $\chi^2 = 0,076$  gl = 1 p 0,782



**Gráfico 44.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a piperacilina-tazobactam, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Al realizar el ajuste de las tasas en las resistencias, en el año 2004 (Tabla 62), los países con mayor problema de resistencias son Bolivia (trimetoprim-sulfametoxazol y gentamicina), Chile (ciprofloxacina y gentamicina), El Salvador (ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, piperacilina-tazobactam y amikacina), México (ampicilina, piperacilina-tazobactam y amikacina), y Perú (ampicilina, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina y amikacina).

Las diferencias en las tasas ajustadas se pueden apreciar de manera gráfica en los mapas 33 – 38 situados en el Anexo.

**Tabla 62.** Porcentaje de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes frente a ampicilina, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, piperacilina-tazobactam y amikacina, tasas brutas y ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Ampicilina		Ciprofloxacina		Trimetoprim-sulfametoxazol		Gentamicina		Piperacilina-Tazobactam		Amikacina	
PAIS	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	9276	59	0,86	15	0,48	36	0,87	12	0,77	2,00	0,29	4,00	0,98
Bolivia	647	66	0,96	---	---	68	1,64	29	1,85	---	---	---	---
Chile	48	69	1,00	43	1,39	50	1,21	34	2,17	---	---	7,00	1,72
Colombia	2056	---	---	30	0,97	---	---	---	---	5,00	0,73	2,00	0,49
Costa Rica	1239	58	0,84	20	0,64	48	1,16	12	0,77	,40	0,06	3,00	0,74
Ecuador	3105	73	1,06	42	1,35	60	1,45	14	0,89	8,00	1,16	1,00	0,25
El Salvador	2506	84	1,22	43	1,39	71	1,71	26	1,66	12,00	1,74	8,00	1,97
Guatemala	1511	80	1,16	37	1,19	67	1,62	24	1,53	15,00	2,18	6,00	1,47
México	211	81	1,18	33	1,06	64	1,54	22	1,40	11,00	1,60	13,00	3,19
Nicaragua	651	82	1,19	39	1,26	---	---	---	---	---	---	---	---
Paraguay	848	65	0,94	19	0,61	47	1,13	13	0,83	6,00	0,87	2,00	0,49
Perú	2235	87	1,26	70	2,26	78	1,88	43	2,74	---	---	14,00	3,44
Uruguay	378	59	0,86	7	0,23	35	0,84	1	4,46	3,19	0,46	1,12	0,28
Venezuela	5768	68	0,99	34	1,10	1	0,02	70	0,06	7,00	1,02	1,00	0,25
<b>REGIÓN</b>	<b>30.479</b>	<b>68,88</b>		<b>31,02</b>		<b>41,48</b>		<b>15,68</b>		<b>6,89</b>		<b>4,09</b>	

--- Sin datos

#### 4.3.4. *Acinetobacter*

Se estudió el grado de resistencia del *Acinetobacter* frente a ciprofloxacina, gentamicina, ampicilina-sulbactam, imipenem, piperacilina-tazobactam, amikacina y ceftazidima.

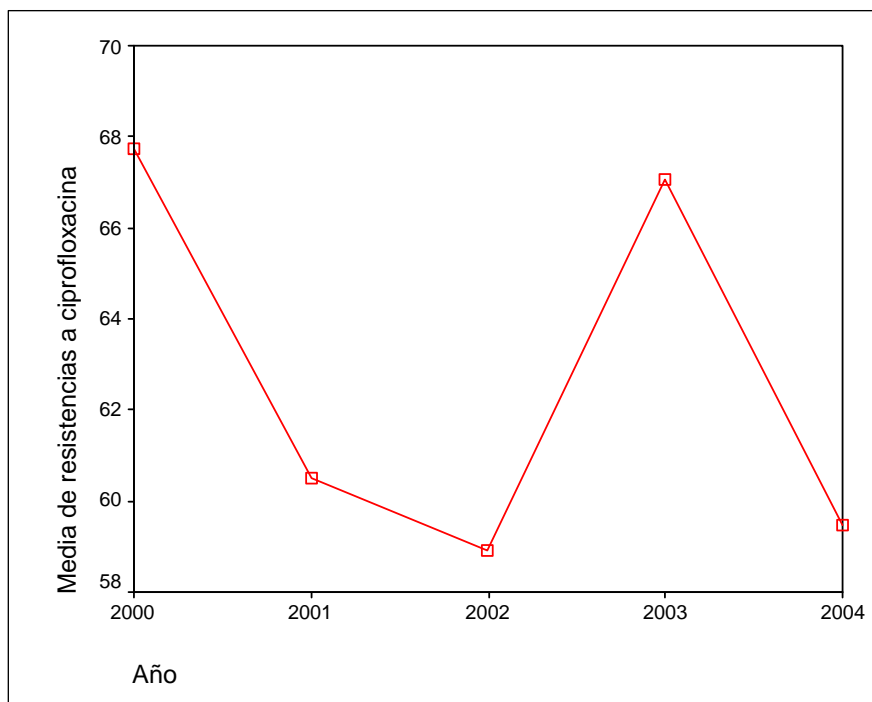
La media de resistencia frente a **ciprofloxacina** ha oscilado en un intervalo entre el 59 y el 68%, sin poderse apreciar tendencia lineal a lo largo del tiempo. En el año 2004, Honduras notificó el 10% de las cepas resistentes a ciprofloxacina, en el otro extremo se encontraba Chile, con el 88% de las cepas resistentes (Tabla 63, Gráfico 45).

**Tabla 63.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	67,72	20,43	10,21	35,22	100,23	41	86
2001	6	60,50	18,15	7,41	41,45	79,55	39	86
2002	13	58,92	13,64	3,78	50,68	67,17	41	85
2003	13	67,08	11,19	3,10	60,31	73,84	54	88
2004	14	59,48	21,60	5,77	47,01	71,95	10	88

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,068$       gl = 1      p = 0,795





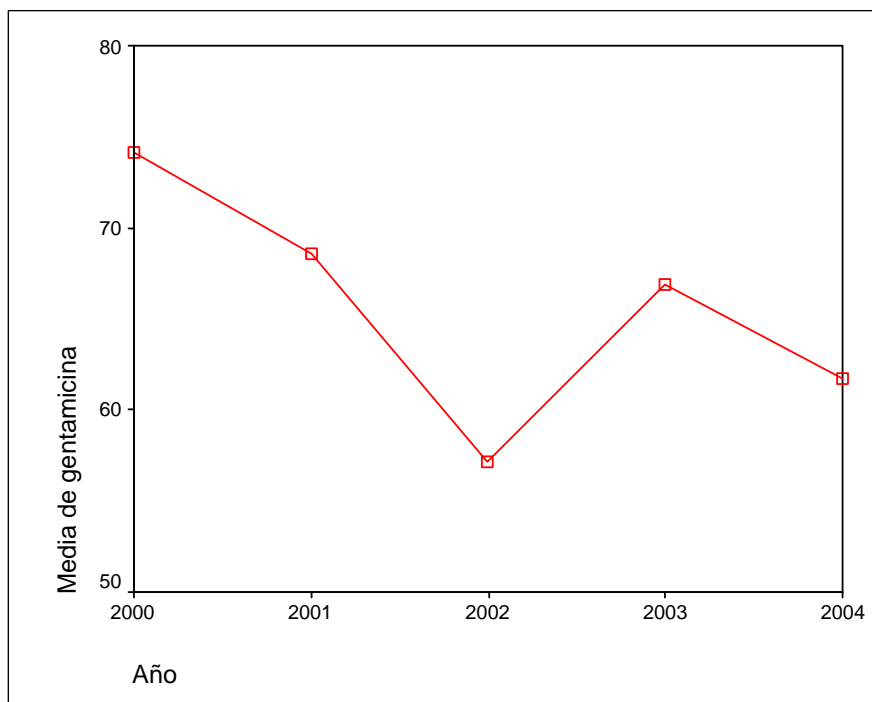
**Gráfico 45.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a ciprofloxacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Sin embargo, respecto a **gentamicina**, en el periodo de estudio parece apreciarse una tendencia hacia el descenso en la media de resistencias, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,08$ . En el año 2004, la dispersión de la muestra es amplia, entre el 11% (Honduras) y el 86% (Chile) (Tabla 64, Gráfico 46).

**Tabla 64.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	3	74,13	3,50	2,02	65,43	82,83	71	78
2001	5	68,60	13,69	6,12	51,61	85,59	51	84
2002	13	57,15	20,88	5,79	44,53	69,77	14	88
2003	13	66,92	15,39	4,27	57,63	76,22	29	92
2004	13	61,77	21,05	5,84	49,05	74,49	11	86

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 2,998$  gl = 1 p = 0,083



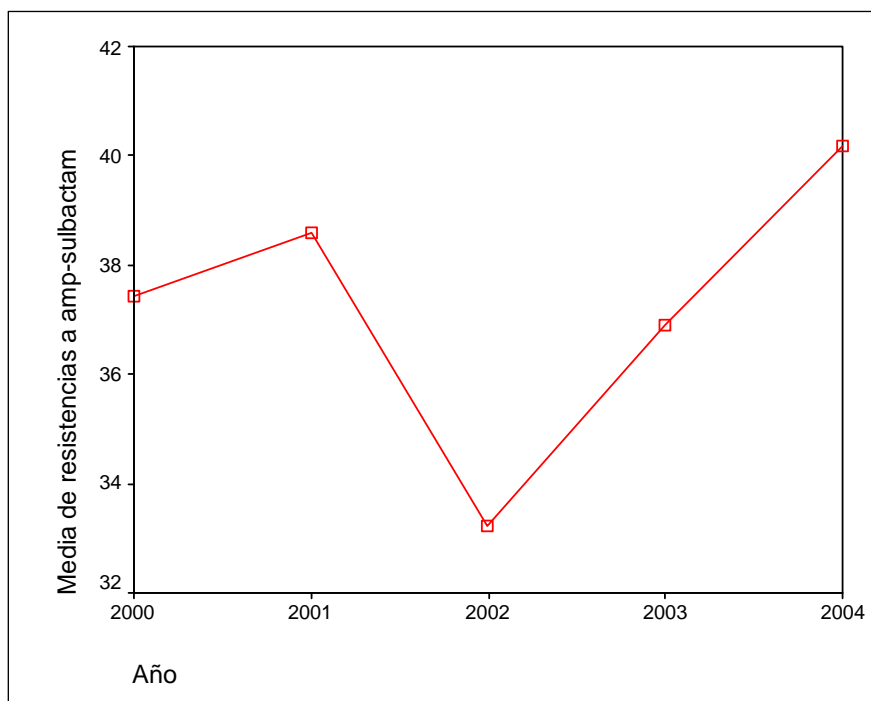
**Gráfico 46.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a gentamicina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Respecto a **ampicilina-sulbactam**, se aprecia una amplia dispersión de la muestra, por ejemplo, en el año 2002, la prevalencia de resistencia se encontró entre el 6 % (Brasil, n = 202) y el 77% (El Salvador, n = 764). La media de resistencias se encontró entre el 33 y el 40% en el periodo de estudio, sin apreciarse tendencia ascendente o descendente (Tabla 65, Gráfico 47).

**Tabla 65.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ampicilina-sulbactam, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	37,44	20,72	9,27	11,71	63,17	7	64
2001	5	38,60	21,41	9,57	12,02	65,18	8	68
2002	11	33,22	19,34	5,83	20,22	46,21	6	77
2003	12	36,92	11,72	3,38	29,47	44,36	21	61
2004	12	40,17	13,48	3,89	31,60	48,73	13	63

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,027$  gl = 1 p = 0,868



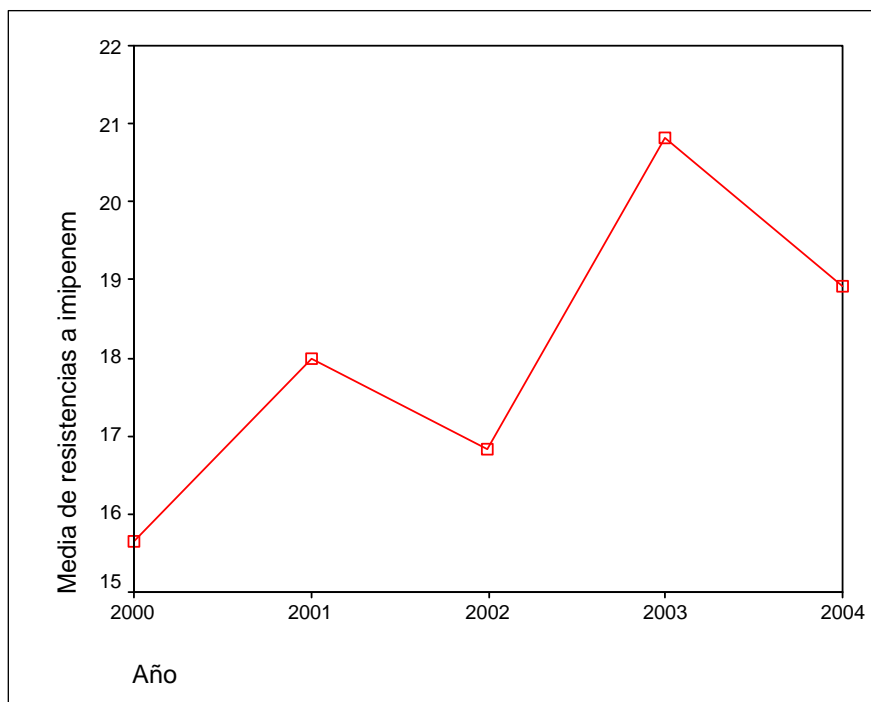
**Gráfico 47.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a ampicilina-sulbactam, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Frente al **imipenem**, la media de las resistencias se encuentra entre el 15 y el 21%, en el periodo de estudio. Sin embargo, en algunos países, se ha notificado una resistencia del 0% (Paraguay, 2000 y 2004), Perú (2002), Uruguay (2003 y 2004) y Costa Rica (2004). Los países con resistencias más elevadas fueron México (63%, 2003) y Guatemala (51%, 2004). No se identificó tendencia lineal con significación estadística, aunque la media de las resistencias parece seguir una tendencia ascendente en el tiempo (Tabla 66, Gráfico 48).

**Tabla 66.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a imipenem, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	15,66	13,74	6,15	0,00	32,73	0,00	33,10
2001	5	18,00	12,16	5,44	2,89	33,10	5,00	37,00
2002	12	16,83	14,38	4,15	7,69	25,97	0,00	44,00
2003	11	20,82	20,40	6,15	7,11	34,52	0,00	63,00
2004	14	18,93	17,41	4,65	8,88	28,98	0,00	51,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,543$       gl = 1      p = 0,461



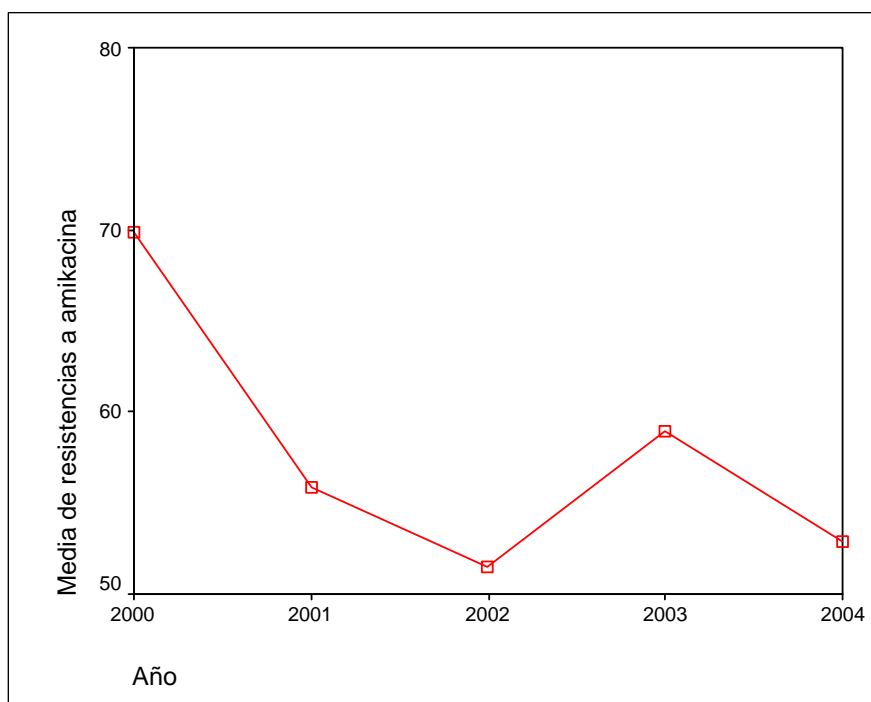
**Gráfico 48.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a imipenem, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La prevalencia de resistencias a **amikacina** se mantiene en una media regional elevada, entre cerca del 70% (2000) y el 51 % (2002). Sin embargo, la tendencia temporal es descendente, con significación estadística ( $p = 0,047$ ) (Tabla 67, Gráfico 49).

**Tabla 67.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a amikacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	4	69,87	11,71	5,86	51,24	88,51	53,00	80,00
2001	6	55,83	14,26	5,82	40,87	70,80	39,00	76,00
2002	13	51,54	14,19	3,93	42,96	60,11	21,00	76,00
2003	13	58,92	8,04	2,23	54,07	63,78	48,00	71,00
2004	12	52,92	16,21	4,68	42,62	63,22	12,00	72,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 3,937$        $gl = 1$        $p = 0,047$



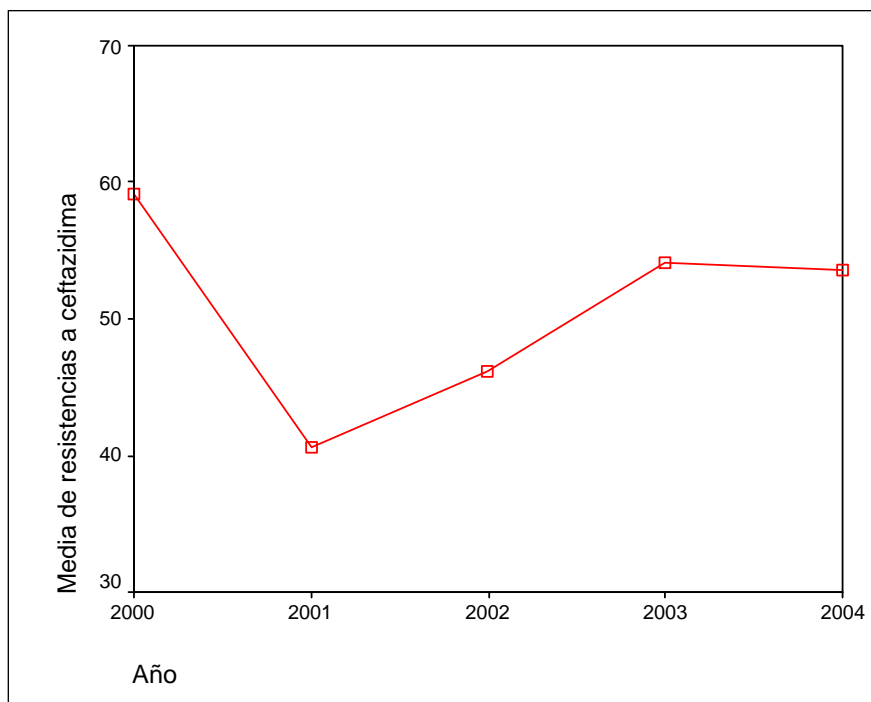
**Gráfico 49.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a amikacina, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La media de las resistencias frente a **ceftazidima** se encuentra entre el 40 y el 59%, de manera estable, sin apreciarse cambios en el periodo estudiado (Tabla 68, Gráfico 50).

**Tabla 68.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a ceftazidima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2000	5	59,10	19,25	8,61	35,19	83,00	35,70	85,00
2001	5	40,60	23,52	10,52	11,39	69,81	11,00	72,00
2002	12	46,17	21,53	6,21	32,49	59,84	10,00	82,00
2003	10	54,10	13,92	4,40	44,14	64,05	33,00	71,00
2004	11	53,61	22,09	6,66	38,76	68,45	14,00	76,70

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,036$       gl = 1      p = 0,850



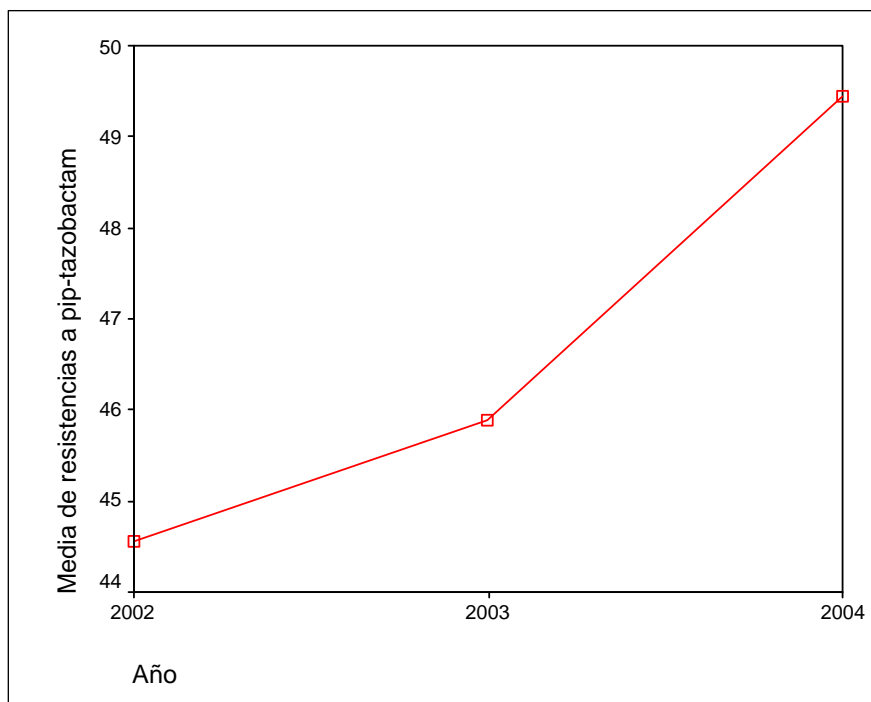
**Gráfico 50.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a ceftazidima, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

La **piperacilina- tazobactam** se comenzó a estudiar frente al *Acinetobacter* desde el año 2002, en nueve países. El intervalo ha sido similar en los tres años de estudio (mínimo cerca de 30%, máximo cerca de 65%), y la media de las resistencias daría la impresión de ascenso, pero sin alcanzar hasta el momento significación estadística (Tabla 69, Gráfico 51).

**Tabla 69.** Número de países con aislamientos de *Acinetobacter* sometidos a prueba de susceptibilidad y media de los porcentajes de resistencia a piperacilina-tazobactam, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Año	N	Media	DE	EE	IC 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2002	9	44,56	13,12	4,37	34,48	54,63	31,00	68,00
2003	9	45,89	12,46	4,15	36,31	55,47	30,00	63,00
2004	9	49,44	15,58	5,19	37,47	61,42	28,00	67,00

Prueba de tendencia lineal:  $\chi^2 = 0,320$       gl = 1      p = 0,571



**Gráfico 51.** Tendencia de la media regional de las proporciones de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes a piperacilina-tazobactam, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2000 – 2004.

Si se comparan las tasas ajustadas entre los países (Tabla 70), aquellos situados en los cuartiles superiores son Argentina (ciprofloxacina, gentamicina, piperacilina-tazobactam y amikacina), Chile (ciprofloxacina y gentamicina), El Salvador (ciprofloxacina, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam), México (ampicilina-sulbactam e imipenem), Perú (gentamicina y ceftazidima), Uruguay (ampicilina-sulbactam y ceftazidima) y Venezuela (imipenem y piperacilina-tazobactam). En los mapas 39- 43 (Anexo) se muestran la distribución en cuartiles de los porcentajes de resistencias estudiados.

**Tabla 70.** Porcentaje de aislamientos de *Acinetobacter* resistentes frente a ciprofloxacina, gentamicina, ampicilina-sulbactam, imipenem, piperacilina-tazobactam, amikacina y ceftazidima, tasas brutas y ajustadas por el método indirecto, por país, Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004.

		Ciprofloxacina		Gentamicina		Ampicilina-sulbactam		Imipenem		Piperacilina-tazobactam		Amikacina		Ceftazidima	
PAIS	Número de cepas	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada	Tasa Bruta	Tasa Ajustada
Argentina	1.732	82	1,21	74	1,14	39	0,85	21	0,82	64	1,16	72	1,29	71	1,41
Chile	96	88	1,30	86	1,32	40	0,87	4	0,16	---	---	12	0,21	---	---
Colombia	1.370	61	0,90	72	1,11	31	0,67	33	1,29	37	0,67	44	0,79	24	0,48
Costa Rica	119	66	0,97	72	1,11	37	0,80	0	0	32	0,58	54	0,97	63	1,25
Ecuador	334	53	0,78	54	0,83	42	0,91	26	1,02	37	0,67	44	0,79	---	---
El Salvador	901	78	1,15	77	1,18	63	1,37	24	0,94	62	1,13	40	0,71	47	0,94
Guatemala	1.390	61	0,90	64	0,98	38	0,82	40	1,56	57	1,04	59	1,05	36	0,72
Honduras	11	10	0,15	11	0,17	---	---	9	0,35	---	---	67	1,2	---	---
México	92	22	0,32	---	---	57	1,24	51	1,99	28	0,51	---	---	14	0,28
Nicaragua	620	60	0,88	68	1,05	---	---	8	0,31	---	---	---	---	65	1,29
Paraguay	446	68	1,00	26	0,40	33	0,72	0	0	61	1,11	66	1,18	74	1,47
Perú	327	74	1,09	73	1,12	13	0,28	7	0,27	---	---	61	1,09	76	1,51
Uruguay	44	47	0,69	68	1,05	56	1,22	0	0	---	---	59	1,05	77	1,53
Venezuela	695	63	0,93	58	0,89	33	0,72	42	1,64	67	1,22	57	1,02	43	0,86
<b>REGIÓN</b>	<b>8.177</b>	<b>67,8</b>		<b>66,9</b>		<b>46,1</b>		<b>25,6</b>		<b>55,0</b>		<b>56,0</b>		<b>50,2</b>	

--- Sin datos



## **5. DISCUSIÓN**

El aumento de las resistencias antimicrobianas, y la resistencia múltiple ocasionan mayores dificultades en el tratamiento de infecciones bacterianas. Las resistencias conducen a terapias inadecuadas, retraso en el inicio del tratamiento efectivo y el uso de medicamentos más caros, más tóxicos y menos eficaces.

La discusión se ha estructurado en cuatro subcapítulos:

- Discusión sobre el desempeño de la *Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos*
- Discusión de las resistencias de microorganismos de origen comunitario
- Discusión de las resistencias de microorganismos de origen hospitalario
- Limitaciones del estudio

## **5.1. DISCUSIÓN SOBRE EL DESEMPEÑO DE LA RED DE MONITOREO/VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTI-BIÓTICOS**

En el año 2001, la OMS lanzó la *Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*<sup>43</sup>. Esta estrategia mundial incluye 14 intervenciones prioritarias y 67 recomendaciones, en las áreas de abogacía, educación, gestión y regulación del uso de medicamentos. Sin embargo, la gestión efectiva de la resistencia antimicrobiana en salud pública es un reto, porque las resistencias representan un grupo de problemas que afectan a diferentes patógenos, transmitidos en maneras únicas que causan un amplio número de síndromes. Como consecuencia, no hay una única intervención que sea completamente efectiva en la prevención y control de las resistencias antibióticas. Además, problemas en documentar el impacto de las resistencias y los resultados de intervenciones aisladas, o agrupadas, han dificultado la identificación de estrategias sencillas y objetivos para los programas de contención. Además, mercados poderosos influyen el desarrollo, distribu-

ción y uso de de antibióticos en humanos y en medicina veterinaria. Estas influencias tienen el potencial de estimular el desarrollo de nuevos medicamentos, pero también de promover el sobreuso y uso inadecuado de antibióticos y así actuar como una cortapisa para los programas de contención de las resistencias. El proyecto "*Antimicrobial Resistance Containment and Surveillance*" (Contención y Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana, en español) intenta combatir alguno de estos retos proponiendo la implementación de un "paquete" de intervenciones efectivas para la contención de las resistencias.

En consonancia con las Guías de la OMS<sup>44</sup>, y con diferentes estudios<sup>45</sup>, se recomienda que se establezcan los sistemas de vigilancia de la magnitud y tendencia a las resistencias de los antimicrobianos, con el fin de vigilar el proceso y resultados de la contención de las resistencias. En este aspecto, Latinoamérica y el Caribe presentan una gran ventaja frente a otras regiones, dado que desde el año 1997 los resultados de la vigilancia a las resistencias son distribuidos y discutidos por los países participantes de la Red.

La vigilancia de las resistencias no siempre se realiza de manera adecuada, ni los datos generados se utilizan para obtener el mayor provecho. El uso óptimo de los datos de vigilancia de las resistencias antimicrobianas requiere una comprensión de las aplicaciones de la vigilancia de las resistencias y una definición clara del tipo de dato que se requiere. Se propone la construcción de diferentes programas de vigilancia según los distintos requerimientos, así como mejores vínculos entre las resistencias y las funciones de control de enfermedades, de manera que se definan con claridad los umbrales para iniciar intervenciones de salud pública.<sup>46</sup>

Con el fin de proporcionar un marco para la vigilancia de las resistencias antimicrobianas a las agencias nacionales, la OMS define en 2001 los estándares para la vigilancia epidemiológica para la resistencia antimicrobiana<sup>47</sup>. Latinoamérica y el Caribe son las únicas regiones de la OMS que disponen de una Red para el Monitoreo y Vigilancia de las Resistencias Antimicrobianas. De acuerdo con los estándares de la OMS, la Red determinó las enfermedades y microorganismos prioritarios para la vigilancia, en consenso con los países integrantes de la misma. Sin embargo, la representatividad de los datos es limitada,

porque no se especifica la procedencia de las muestras, en términos de distribución geográfica o de población. La fortaleza de la Red estriba en la coordinación por una agencia única e independiente de la industria farmacéutica, la OPS, con lo que se garantiza la utilización de sistemas estandarizados para la recogida de la información, y el empleo de procesos de control de calidad uniformes para los laboratorios integrantes de la Red. Los protocolos de vigilancia que se siguen son acordes con las recomendaciones de la OMS, para enfermedades diarreicas e infecciones del tracto respiratorio. Los antibióticos seleccionados para las pruebas de sensibilidad coinciden con los recomendados por la OMS, pero no se limitan a éstos (Tabla 6). Sin embargo, esta Red adolece de algunas limitaciones cuando se compara con los estándares propuestos por la OMS. Por ejemplo, la Red no recaba información sobre la naturaleza de las muestras clínicas estudiadas o sobre las características clínicas de los pacientes, y tampoco se hacen referencias a las poblaciones.

La OMS ha desarrollado un cuestionario para la evaluación de las redes nacionales de vigilancia de las resistencias<sup>48</sup>, cuyo objetivo es contribuir a asegurar la validez de los resultados de investigaciones microbiológicas y análisis epidemiológicos en esta área. Esta herramienta no se ha empleado de manera rutinaria en la Región, aunque en las Reuniones de la Red se comparte información sobre el número de laboratorios integrantes de la Red nacional, y los resultados de los diferentes controles de calidad. Se debería hacer un mayor esfuerzo para cumplir con los estándares y requerimientos de la OMS, con el fin de mejorar la calidad de la vigilancia de las resistencias.

Posiblemente, uno de los mejores sistemas de vigilancia de las resistencias y de las infecciones nosocomiales es el empleado por los CDC, desde el año 1970, cuando hospitales seleccionados de Estados Unidos de América iniciaron la notificación rutinaria de los datos sobre infecciones nosocomiales, que se fueron agregando en una base de datos nacional. Así se creó el *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report*. Los datos se notifican en protocolos estandarizados, y la identidad de los casi 300 hospitales que participan en este sistema es confidencial. Se recogen datos sobre las Unidades de Cuidados Intensivos para adultos y pediátricas, de centros para pacientes crónicos y pacientes en los servicios quirúrgicos. Los informes son semestrales y, por ejemplo, en el

año 2004<sup>49</sup>, informaron sobre las resistencias a microorganismos y antibióticos específicos, como SAMR, enterococo resistente a la vancomicina, *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina, *P. aeruginosa* resistente a imipenem, *E coli* resistente a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación, o neumococo resistente a la penicilina. El informe resume los datos y proporciona la media ponderada, los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90%, y estratifica los resultados por Unidades de Cuidados Intensivos, ingresados fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos y pacientes externos.

En la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, si se comparan las medias del número de cepas, por año y procedencia del microorganismo (Tabla 12) se comprueba que la media de cepas de procedencia hospitalaria es mayor que la de origen comunitario. Esto puede ser consecuencia de la mayor participación de los centros hospitalarios al tener más oportunidades para la recogida de muestras y mayor capacidad en el aislamiento de cepas. Así como tiene relación con la participación de las diferentes facilidades de salud y provisión de servicios.

En comparación con este sistema de vigilancia (*NNIS System*), el de la OPS representa una red internacional, que no se limita a patógenos hospitalarios, pero sin embargo la solidez y exhaustividad de los datos es mayor en la red estadounidense. Se pueden tomar muchas lecciones sobre el *modus operandi* de esta red para mejorar la calidad de la información, su procesamiento y posterior utilización de los resultados de la vigilancia en Latinoamérica.

La Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos ha mostrado una estabilidad en su funcionamiento a lo largo del tiempo, mejorando el seguimiento de estándares de calidad, aumentando el número de países participantes, el número de microorganismos incluidos en la vigilancia y el número de aislamientos procesados para estudio de sensibilidad. Sería necesario conseguir un mayor conocimiento sobre la procedencia de las muestras, y su distribución, de manera que pudieran considerarse representativas de las diferentes situaciones nacionales. Esto es particularmente complejo para aquellos países de gran extensión territorial, como Brasil y México.

## 5.2. DISCUSIÓN DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE PROCEDENCIA COMUNITARIA

El desarrollo de resistencias antibióticas constituye un fenómeno dinámico en la Región de las Américas. Las tendencias ascendentes y descendentes identificadas en el presente estudio son consecuencia de diversos factores, cuya identificación está fuera del alcance del presente estudio.

Aunque los resultados del presente estudio no son siempre consistentes, la tendencia de las resistencias en los microorganismos de origen comunitario (*E. coli*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. flexnerii*) va aumentando a lo largo del tiempo, observación que coincide con la de otros autores<sup>50</sup>

### 5.2.1. *Escherichia coli* de origen comunitario

Dentro de las bacterias causantes de infecciones del tracto urinario en la comunidad, el *E coli* es el microorganismo con mayor frecuencia de aislamientos, sobre todo en mujeres. En Latinoamérica el aspecto más importante es la resistencia externa del *E coli* frente a las aminopenicilinas y el trimetoprim-sulfametoxazol. En la Red, durante el periodo 2000-2004, la media de las resistencias frente a la ampicilina ha ido aumentando desde el 53,55% (IC 95% 23,27-83,83) hasta el 68,90% (IC 95% 60,75-77,05), con significación estadística en la prueba del  $\chi^2$  de tendencia lineal.

Frente al trimetoprim-sulfametoxazol, aunque la tendencia de las medias ha sido ascendente del 47,46 % (IC 95% 22,50-73,02%) al 57,59% (IC 95% 47,60-67,40), no alcanza la significación estadística.

La nitrofurantoína sigue siendo una alternativa de tratamiento válida, particularmente en niños. En un estudio realizado en Latinoamérica, en el 1997, el 4% de las cepas aisladas eran resistentes a nitrofurantoína. En el presente estudio, la media de las resistencias ha permanecido en torno al 6% (intervalo 2-15%) durante todo el periodo. Debido a que la

resistencia a la nitrofurantoína no es mediada por plásmidos, como la de la ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, prácticamente no hay cambios en las resistencias frente a nitrofurantoína desde su introducción en el mercado hace 50 años. Los problemas con la nitrofurantoína son la falta de cumplimiento con el tratamiento debido al mal sabor, casos infrecuentes de neumonitis, y de manera más importante, la resistencia absoluta de otros microorganismos causantes de infecciones urinarias como el *Proteus mirabilis*.

Respecto a la distribución geográfica de las resistencias, es la Subregión Centroamericana, especialmente El Salvador, Guatemala y México, donde se concentran las prevalencias más altas de resistencias frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina y gentamicina. Por el contrario, Argentina, Uruguay y Venezuela presentan las tasas ajustadas más bajas de resistencia frente a los antibióticos mencionados.

### **5.2.2. Microorganismos respiratorios: *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae***

Las infecciones del tracto respiratorio causan 3,5 millones de muertes en niños cada año. Los patógenos que más frecuentemente se asocian a neumonía son *S pneumoniae* y *H influenzae*. Los neumococos resistentes a la penicilina se empezaron a notificar desde Nueva Zelanda y Papúa Nueva Guinea desde la década de los 60. En 1977 emergió el pneumococo altamente resistente a la penicilina, cuya diseminación mundial se ha podido seguir mediante biología molecular. Muchas cepas tienen resistencia cruzada a cloranfenicol. La resistencia a los antibióticos en países en desarrollo se asocia a un incremento de la mortalidad y de la morbilidad. Para el futuro, la prioridad debe ser mejorar la infraestructura del laboratorio, esto beneficiará al paciente como individuo, pero también proporcionará aviso temprano sobre el desarrollo de resistencias.<sup>51</sup>

## ▪ *Haemophilus. influenzae*

El *Haemophilus influenzae* es una causa importante de infecciones del tracto respiratorio, especialmente en personas ancianas. Es el patógeno bacteriano principal en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, y también ocasiona otitis media y sinusitis. El disponer de antibióticos eficaces frente al *H. influenzae* es fundamental. Las nuevas quinolonas alcanzan concentraciones terapéuticas altas en el pulmón, y a las mismas estos microorganismos son muy susceptibles. Sin embargo, en las infecciones en las que se sospecha *H. influenzae*, no es adecuado el empleo de ampicilina o amoxicilina, en el estudio de Rennie y Ibrahim, dependiendo de la fuente de las cepas, entre un 6 y un 43% de las mismas son resistentes a ampicilina. La resistencia en estas cepas es normalmente mediada por enzimas  $\beta$ -lactamasas, susceptibles de ser bloqueada con el ácido clavulánico, de manera que si se adiciona ácido clavulánico a la amoxicilina, la sensibilidad de estas cepas aumenta al 100%<sup>52</sup>. En la Región, en el presente estudio, las medias de resistencias se mueven entre cerca del 17% hasta 12%, y la variación entre países es muy alta. Los países con mayor resistencia son Ecuador, El Salvador y Nicaragua, (2004). Este dato coincide con otros sistemas de vigilancia, que en Latinoamérica describen un porcentaje de resistencias del 16,3% (1997 – 2001)<sup>53</sup> en el estudio SENTRY.

La mayoría de los tratamientos empíricos para las exacerbaciones de la bronquitis crónica incluyen un nuevo macrólido como agente de primera elección. Sin embargo, están comenzando a aparecer resistencias frente a la azitromicina, y en las nuevas guías de manejo de la sinusitis, solo se recomiendan los macrólidos para las personas alérgicas a los  $\beta$ -lactámicos<sup>54</sup>. Entre los antibióticos estudiados frente al *H. influenzae*, se aprecia una tendencia descendente en las resistencias frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, y cefuroxima sin alcanzar, en ningún caso, la significación estadística. No se estudiaron las resistencias frente a las quinolonas, a pesar de que existen muchos estudios que muestran elevada susceptibilidad del *H. influenzae* a las quinolonas. Sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que la exposición a estos antibióticos puede causar mutaciones en la región determinante de la resistencia a las quinolonas.



Siguiendo métodos tradicionales de medida de la susceptibilidad, parece no haber claras tendencias en el desarrollo de resistencias de este microorganismo, de la misma manera como se ha observado para el otro gran patógeno respiratorio: *S. pneumoniae*. La vigilancia de estos microorganismos es importante. Existen diferentes mecanismos para seguir estas tendencias en una manera integral, exacta y oportuna, como los proyectos TARGETeD, SENTRY y MISTIC. La exactitud de los datos es crítica. Es crucial que los laboratorios realicen las pruebas de susceptibilidad de acuerdo con los mismos métodos estandarizados e informen sobre los resultados según criterios establecidos. Además esos resultados han de ser puestos en contexto, teniendo en cuenta de que los puntos de corte de los laboratorios muchas veces no capturan adecuadamente el fenómeno de la resistencia que está teniendo lugar a nivel genético. La vigilancia realizada exponiendo a los microorganismos a niveles menores puede elucidar sobre mecanismos de resistencias que no se capturan doblando la dilución de las CIM. Este tipo de vigilancia mejorará la calidad de la información que los grupos asesores en antibióticos, los programas de control de infecciones, y los oficiales de salud pública pueden usar para ajustar los protocolos de uso de antibióticos en los hospitales y en la comunidad.

#### ▪ *Streptococcus pneumoniae*

El neumococo es la primera causa de neumonía adquirida en la comunidad, y desde hace años esta aumentando sus resistencias a las penicilinas tradicionales (oxacilina). Hace 10 años, en Estados Unidos de América, la prevalencia de cepas resistentes a la penicilina (CIM > 2 mg/l) era del 14%<sup>55</sup> (1997). La correlación entre las resistencias a las penicilinas y otros  $\beta$ -lactámicos, macrólidos y cotrimoxazol, aumenta el riesgo del neumococo para la salud pública. En Brasil, las cepas procedentes de cinco centros en los años 1997 y 1998 mostraban una baja prevalencia (4,2%, n = 359) de resistencia a penicilinas<sup>56</sup>. Sin embargo, en ese mismo estudio, y en consonancia con otros autores, se encontró que la resistencia a la penicilina tiene un impacto en la resistencia a otros antibióticos. En Brasil, la prevalencia de resistencia frente a penicilina ha aumentado de manera significativa desde el año 2000, y el riesgo de detectar cepas de neumococo resistentes a penicilina en

2003 ha aumentado un 300% en comparación con 1998<sup>57</sup>. En el presente estudio no se apreció tendencia al incremento en la media de resistencias a lo largo del tiempo, aunque la media de prevalencias de resistencia es mayor que la mencionada por los estudios anteriores (Brasil, 2003, resistencia 7,2%) y se encuentra entre el 23 y el 16%. En la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos se utilizan CIM de 1 mg/l.

Los especímenes resistentes a la penicilina presentan una menor susceptibilidad a los macrólidos (eritromicina) y a las cefalosporinas. Por limitaciones metodológicas, en el presente estudio no es posible conocer las relaciones entre las diferentes resistencias antimicrobianas, pero en términos generales, la media de las resistencias a eritromicina se encuentra entre el 8 (2002) y el 14 % (2001), con un amplio rango entre el 0 y el 47% en el año 2004. En otros países, la prevalencia de resistencias a claritromicina y azitromicina ha aumentado de manera paralela a las resistencias a penicilinas. En el presente estudio, no es posible comprobar esa asunción

El Proyecto Alexander<sup>58</sup> es un estudio de vigilancia continua de la susceptibilidad de patógenos relacionados con las infecciones del tracto respiratorio del adulto (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) a los antibióticos que se utilizan de manera rutinaria frente a estas infecciones. Respecto al neumococo, en el periodo 1998-2000, los autores describen una tendencia creciente de la resistencia a penicilina y frente a macrólidos. Durante el periodo del estudio, la resistencia frente a macrólidos sobrepasó la resistencia a penicilina en varios de los países participantes en el proyecto. La resistencia a las quinolonas fue del 1,1%. Respecto a las tendencias, encontraron un aumento significativo de la resistencia frente a penicilina, macrólidos y trimetoprim-sulfametoxazol en países de Europa, África y Estados Unidos de América.

En la Región, el neumococo respecto a la oxacilina oscilo en torno al 20%, sin apreciarse tendencia ascendente, aun existen países en los que la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina es extremadamente baja, como Honduras, Nicaragua y Bolivia. Frente a los macrólidos, el nivel de resistencia no presentó tendencia ascendente, pero existen amplias diferencias entre países, por ejemplo Ecuador y México presentan preva-

lencias por encima del 30% de las cepas aisladas, frente a Paraguay, Uruguay, Honduras y Bolivia cuya prevalencia es menor del 2%. De forma generalizada, se mantiene sensibilidad frente a las cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima, promedios menores del 5% en el periodo de estudio). Las cepas resistentes a penicilina parecen estar aumentando por la diseminación horizontal de genes de resistencias en algunos países de la Región<sup>59</sup>, por lo que es aconsejable mantener una vigilancia estrecha de las resistencias del *S pneumoniae* frente a la penicilina. Algunos estudios ponen de manifiesto una fuerte correlación entre la resistencia a penicilina y la resistencia a cefalosporinas, es especialmente preocupante comprobar que todas las cepas resistentes a la penicilina son resistentes a la cefuroxima.

### **5.2.3. *Shigella flexnerii***

La *Shigella flexnerii* pertenece al grupo B de la familia *Shigella* y cuenta con 13 serotipos y subespecies. Se puede encontrar en todo el mundo, pero es más prevalente en países en vías de desarrollo. La shigelosis, a diferencia de otros cuadros diarreicos de los países en vías de desarrollo, afecta a los niños mayores, y en ocasiones, más a adultos que a niños. El diagnóstico de laboratorio es crítico, ya que son frecuentes las cepas que presentan varias resistencias. La mayoría de las shigelosis reciben tratamiento empírico, de manera que la comprensión de los patrones de resistencia tiene importantes consecuencias en el manejo clínico de estos pacientes. La supresión de la flora intestinal normal al emplear tratamiento antimicrobiano inadecuado, puede exacerbar la infección y aumentar el riesgo de síndrome hemolítico-urémico.

Cotrimoxazol y ampicilina fueron durante muchos años el tratamiento de elección de la shigelosis, pero la mayoría de las cepas son resistentes hoy en día. En el presente estudio, la resistencia frente a ampicilina ha mostrado una tendencia claramente ascendente, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística. Casi el 75% de las cepas estudiadas en el 2005 eran resistentes a ampicilina. La situación respecto al cotrimoxazol es similar en el sentido de que la media de los porcentajes de cepas resistentes se encuentra de manera

consistente por encima del 70%. Sin embargo, la tendencia general parece ir hacia un discreto descenso, sin significación estadística.

La resistencia de la *S flexnerii* a la ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, y cloranfenicol no es única del continente americano, también se ha descrito ampliamente en zonas tan diversas como India<sup>60</sup> o Vietnam<sup>61</sup>. La única opción terapéutica para la infección resistente es la ciprofloxacina, que dada la disponibilidad del medicamento para la población general, se cree que la diseminación de las resistencias es solo cuestión de tiempo. En la Región todavía se mantienen muy bajos niveles de resistencia, por debajo del 1% de media, pero sin embargo esta tendencia ascendente alcanza la significación estadística, lo cual es preocupante.

En el tratamiento empírico de la gastroenteritis severa se recomienda el empleo de fluoroquinolonas y como alternativo, el trimetoprim-sulfametoxazol<sup>56</sup>.

La resistencia a ciprofloxacina, que es 100 veces más activa frente a la shigella que el ácido nalidíxico, es actualmente no frecuente.

La gentamicina está perdiendo eficacia frente a la *S. flexnerii*, y la tendencia creciente tiene significación estadística, aunque todavía los niveles de resistencias son bajos, alcanzando 2,3% en el 2004.

El cloranfenicol se utiliza de manera tradicional para el tratamiento de cuadros disentéricos, sin embargo, la media de los porcentajes de resistencias es elevada, por encima del 50%. No hay cambios a lo largo del tiempo, quizás por la escasa utilización de este antibiótico en la última década.

### 5.3. DISCUSIÓN DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS DE ORIGEN HOSPITALARIO

Las enfermedades nosocomiales afectan tanto a los países desarrollados como a los que se encuentran en vías de desarrollo, en donde se estima de manera conservadora que un 15% de los pacientes contraerá una infección nosocomial durante su ingreso.

#### 5.3.1. *Staphylococcus aureus*

El *S. aureus* de aislamientos hospitalarios es una causa de importante morbimortalidad, sobre todo relacionada con las infecciones de herida quirúrgica y neumonías. En la mayoría de los casos, la infección nosocomial se adquiere a través del contacto con las manos de los profesionales de salud. La mayoría de las cepas de *S. aureus*, ya sean aisladas en la comunidad o en el medio hospitalario, producen  $\beta$ -lactamasas, y por eso son resistentes a la penicilina y antibióticos relacionados, como la ampicilina, amoxicilina y piperacilina. El mecanismo de la resistencia resulta de la sobreproducción de una proteína que fija la penicilina con baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos. El progresivo desarrollo de resistencias del *S. aureus* ha conducido a que entre el 30 y el 50% de las cepas recogidas en los hospitales de Latinoamérica durante el estudio SENTRY<sup>62</sup> fueran resistentes a la oxacilina y a la mayoría de los fármacos disponibles frente a estafilococo, en el año 1997. En el presente estudio, la resistencia frente a la oxacilina aumentó desde el 33% (2000) hasta el 45% (2004); este dato documenta la tendencia ascendente de la resistencia a las penicilinas en la Región. En esa fecha, 1997, no se había identificado cepas resistentes a los glicopeptidos en Latinoamérica, pero en el presente estudio se está empezando a detectar este tipo de resistencias. El Salvador, en 2004, informó sobre un 1% de cepas resistentes a vancomicina (Tabla 44).

Las tendencias temporales de resistencia del *S. aureus* en Estados Unidos (1987 – 1997) mostraron un claro incremento en el número de infecciones nosocomiales ocasionadas por este microorganismo y, de manera paralela, un aumento en el número de infecciones

por *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR)<sup>63</sup>. Los SAMR son habitualmente resistentes frente a gran variedad de antibióticos, además de la meticilina, pero no siempre. Estos microorganismos han sido responsables de brotes hospitalarios, aunque en muchos de estos brotes causan colonización, más que infección. Datos más recientes corroboran esta tendencia ascendente<sup>64</sup>, en el periodo 2000-2004, desde el 25 al 45% de las cepas. De manera más alarmante, los autores comprueban que la CIM frente a la vancomicina también está aumentando, de manera que las dosis requeridas para tratamiento son más elevadas, y ocasionan mayor nefrotoxicidad<sup>65</sup>. De hecho esta situación emergente está ocasionando la revisión de los niveles de CIM para la vancomicina por los CLSI<sup>66</sup>, que tras su aprobación y utilización, probablemente serán también adoptados por la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos Antimicrobianos de Latinoamérica.

La resistencia a la eritromicina del *S. aureus* está relacionada con el uso de este antibiótico, y por ese motivo es mayor en las cepas hospitalarias. Mientras en pacientes procedentes de la comunidad la resistencia puede estar entre el 20 y el 5% de las cepas<sup>12</sup>, en el presente estudio la prevalencia oscila en torno al 40% de manera estable. Lo mismo sucede con la clindamicina, si el *S. aureus* se encuentra en presencia de clindamicina o eritromicina, desarrollará resistencias frente a estos antibióticos, pero en ausencia de los mismos, estas resistencias se pierden y el microorganismo vuelve a ser sensible. Así en las cepas estudiadas, el porcentaje de resistencia frente a clindamicina se encontró de manera consistente en torno al 30%, sin apreciarse incremento a lo largo del tiempo.

Entre los aminoglucósidos, el *S. aureus* desarrolló resistencia frente a la estreptomicina, en primer lugar, y, actualmente la resistencia frente a la gentamicina es infrecuente, excepto para los SAMR. En el presente estudio, existe una gran variabilidad de la muestra, desde países que informan de una resistencia del 1%, hasta otros del 80% en el mismo año. Esto indica, probablemente, que en las muestras analizadas se encuentra un porcentaje no determinado, pero variable entre países, de SAMR.

La rifampicina es activa frente al *S. aureus*, pero es muy probable que surjan resistencias durante el tratamiento, debido a los mutantes resistentes que se encuentran en casi todos los cultivos. En Latinoamérica, este tipo de resistencia se encuentra en menor grado que frente a otros antibióticos (intervalo de la media de resistencias entre el 9 y el 16%), probablemente por la restricción del uso de la rifampicina bajo los Programas de Control de la Tuberculosis.

### **5.3.2. *Pseudomonas aeruginosa***

Los aislamientos de *P. aeruginosa* están entre los de mayor frecuencia en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos, donde pueden alcanzar casi un tercio del total de aislamientos.<sup>67</sup> La susceptibilidad de esa bacteria a imipenem se cuantificó en 58,7%<sup>68</sup> en el Programa MYSTIC en Brasil (2002), y en 86,9% en el estudio SENTRY,<sup>17</sup> tasas similares a las informadas por la Red de la Vigilancia a los Antibióticos descrita en este estudio, con resistencias medias en torno al 15%-20% durante el período analizado. En el Programa MYSTIC se encontró una sensibilidad a amikacina del 58,7% entre las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas, que se encuentra cercana a la media regional de susceptibilidad encontrada en el presente estudio, de entre 77% y 71%. La susceptibilidad a ciprofloxacina notificada por los países de América Latina a la Red de vigilancia, en promedio, es moderada (entre 72,2% y 65,5% 34,5%) y similar a otros estudios, que publican una susceptibilidad del 68%<sup>69</sup> en el período 2001-2003, sin cambios en la tendencia.

Por medio del análisis de los datos de estudios de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en los Estados Unidos de América para el período 2001-2003<sup>70</sup> se encontró que no había habido cambios en la susceptibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en ese período. La tasa de susceptibilidad frente a ceftazidima se encontraba en el 80%, que cae dentro del intervalo de confianza de la encontrada por la Red de Vigilancia en el período de estudio. Ese mismo estudio en los Estados Unidos encontró un aumento de la resistencia a gentamicina e imipenem, tendencia corroborada por los datos de la Región en caso de la gentamicina, pero sin alcanzar la significación estadística. Respecto a imi-

penem, existe una gran variabilidad dentro de la Región; por ejemplo, en 2004, Uruguay notificó una susceptibilidad del 100%, y Perú del 49%.

El posible efecto del uso de quinolonas en el medio hospitalario y el subsiguiente desarrollo de resistencia es un tema controvertido, pero hasta el momento no se ha encontrado una clara relación<sup>71</sup> entre el incremento de la utilización de las fluoroquinolonas y el desarrollo de resistencia a esa clase de antibióticos.

En un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, en el cual se compararon datos de los bienios 1995-1996 y 2001-2002,<sup>72</sup> se observó un aumento de la resistencia de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de unidades de cuidados intensivos a amikacina (2%) y ciprofloxacina (16%). Sin embargo, en el análisis de los datos de la vigilancia de la Red Panamericana, se aprecia una disminución de la resistencia a amikacina (-2,6%) y un ligero incremento frente a ciprofloxacina (3,5%) en un período de 5 años. El intervalo de tiempo de comparación es menor, y quizás por ello aun no se haya podido apreciar el aumento de la resistencia de las cepas de *P. aeruginosa*.

La información sobre las tendencias longitudinales de la resistencia a los antibióticos es escasa. En el caso de centros hospitalarios de larga estancia, existen datos que confirman el aumento de la resistencia de los diversos microorganismos aislados en el período de estudio (1998-2003), entre los que se encuentran cepas de *E. coli* y *P. aeruginosa*, aunque las tendencias varían según las diferentes instituciones<sup>73</sup>.

### **5.3.3. *Escherichia coli* de origen hospitalario**

Las cepas de *E. coli* de origen hospitalario presentan porcentajes de resistencia elevados a trimetoprim-sulfametoxazol y ampicilina, con tendencia estable en el tiempo. Por otra parte, la tendencia creciente de la resistencia de esa bacteria a ciprofloxacina es preocupante, dado que en algunos enclaves, como México DF, los datos de 1998 a 2003 informan resistencias en torno al 50% de manera constante.<sup>5</sup> En ese mismo estudio se muestra



que la susceptibilidad a amikacina es mayor que frente a gentamicina, dato que coincide con los resultados del presente estudio. La resistencia a gentamicina aumentó de manera estadísticamente significativa durante el período analizado, lo cual podría llevar a discontinuar la administración de gentamicina en casos de infección nosocomial por *E. coli*, y que suceda en un futuro lo mismo a amikacina. Los hallazgos del presente estudio respecto a la elevada susceptibilidad (99,96%) de las cepas de *E. coli* a los carbapenemes coincide con los resultados de otros estudios multicéntricos realizados, como el estudio MYSTIC<sup>74</sup> (microorganismos nosocomiales, Brasil, 1998-2003) y el SENTRY<sup>75</sup> (aislamientos en centros médicos, América del Norte, 1998-2003).

#### **5.3.4. *Acinetobacter***

Las cepas de *Acinetobacter*, que se aíslan con menor frecuencia que las de *Pseudomonas* en las infecciones nosocomiales, se caracterizan por presentar elevada resistencia a fluorquinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas. Sin embargo, el estudio MYSTIC en Brasil<sup>16</sup> mostró alta susceptibilidad de esa bacteria frente a meropenem (97%) y tobramicina (73%). En los datos del presente estudio, la resistencia a imipenem está en torno al 20%. Con respecto a amikacina se aprecia una tendencia al descenso que es estadísticamente significativa. En Chile, durante el periodo 1990-1998 se observó una disminución de la sensibilidad frente a ampicilina-sulbactam en pacientes hospitalizados<sup>76</sup>. Esta disminución se relacionó con el uso de esta combinación para el tratamiento de infecciones nosocomiales. En el presente estudio, se observaron amplias diferencias entre países: algunos con prevalencias menores del 10% y otros por encima del 70%. Posiblemente no se aprecia tendencia en el conjunto de la muestra por la gran variabilidad entre países.

Mediante estudios moleculares de muestras procedentes del estudio SENTRY,<sup>77</sup> se caracterizaron genotípicamente cepas de *Acinetobacter* no sensibles a imipenem (INSA, imipenem non susceptible *Acinetobacter*) y cepas de *Acinetobacter* sensibles a carbapenemes (CSA, carbapenem susceptible *Acinetobacter*). En ese estudio se identificaron clones epidémicos entre los INSA aislados en centros médicos de Latinoamérica, y se determinó que esos clones de INSA y CSA se diseminan entre países (Argentina y Brasil). Este

hallazgo muestra la importancia de la contención de la resistencia en la Región, dada la posibilidad de diseminación de cepas altamente resistentes de un país a otro.

Recientemente, se ha informado sobre brotes de infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex en soldados americanos destinados en Iraq<sup>78</sup>. En ese brote se demostró la relación con la contaminación ambiental de los hospitales de campaña. El estudio de sensibilidad mostró que las cepas aisladas eran sensibles a colistin (99%), imipenem (90%), amikacina (58%), ampicilina-sulbactam (36%), tobramicina (34%), levofloxacina (33%) y cefepime (22%). Estos porcentajes de sensibilidad son equivalentes a los porcentajes de resistencia encontrados en 2004 en el presente estudio: imipenem (19%), ciprofloxacina (60%), amikacina (53%), ampicilina-sulbactam (40%), y ceftazidima (54%). En la Red no se informa sobre la sensibilidad del *Acinetobacter* al colistin.

En el estudio SENTRY realizado entre 2001 y 2003<sup>79</sup>, que vigila la resistencia de aislamientos de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp frente a los carbapenemes, se mostró que la emergencia y diseminación de cepas que producen  $\beta$ -lactamasas móviles representa un factor de alarma sobre la creciente resistencia a los carbapenemes en los centros médicos de Latinoamérica.

La colaboración entre diferentes redes ofrece oportunidades de aumentar el poder analítico y de validar resultados. Por ejemplo, se realizó el análisis de los datos de SENTRY y MYSTIC con respecto a aislamientos de *E. coli*, demostrándose que no existen diferencias entre los hallazgos de ambos programas, a pesar de emplear diferentes estrategias de vigilancia<sup>80</sup>.

## 5.4. GUÍAS DE UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y VIGILANCIA DE LAS RESISTENCIAS

Los resultados de la vigilancia de las resistencias han de encontrarse reflejados en las guías de práctica clínica, y de manera inversa, los resultados de la Red son útiles para validar las recomendaciones realizadas en estas guías. En general, en la práctica clínica, se considera que cuando la resistencia alcanza el 10 – 15% para un fármaco determinado, se descarta dicho fármaco y se selecciona otro diferente. En el caso de que un paciente sufra infecciones repetidas o complicadas, se han de obtener cultivos con pruebas de sensibilidad para seleccionar de manera individualizada el tratamiento antibiótico. Además, hay que tener en cuenta que la selección de un tratamiento inadecuado conlleva un incremento en la mortalidad, que se cuantificó en un estudio con pacientes de cuidados intensivos de Estados Unidos<sup>81</sup>, donde los pacientes con tratamiento inadecuado tuvieron un riesgo relativo de fallecer del 2,37 (IC 95% 1,83-3,08,  $p < 0,001$ ) en comparación con los pacientes con tratamiento correcto.

En la Tabla 71 se ofrece la comparación entre las recomendaciones de dos guías ampliamente utilizadas por los clínicos en Latinoamérica: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2005* (de aquí en adelante, la Guía Sanford), y la *Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas*, editada por OPS en 2004 (de aquí en adelante, la Guía de OPS).

Entre los aislamientos comunitarios, el *E. coli* es ampliamente resistente frente al trimetoprim-sulfametoxazol que se sigue recomendando para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas. La prevalencia de resistencia frente a la ciprofloxacina es también elevada (24,80%), y compromete el tratamiento empírico con este fármaco, como se recomienda en la Guía de OPS y la Guía Sanford. Gentamicina y, sobre todo, nitrofurantoína mantienen sus niveles de eficacia frente al *E. coli*; la Guía Sanford mantiene la recomendación del uso de nitrofurantoína como primera elección para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas.

El *H. influenzae* en la Región, es muy sensible a la cefotaxima (media de las resistencias por debajo del 1%), por lo tanto, existe una concordancia frente a lo recomendado por las Guías y los resultados de la Red. Sin embargo otros antibióticos más económicos como la ampicilina, el trimetoprim-sulfametoxazol y la cefuroxima también serian eficaces frente al *H. influenzae*, sin encontrarse recomendados por las Guías de uso empírico de antibióticos.

El *S. pneumoniae* está incrementando la resistencia frente a la penicilina (media de resistencias frente a oxilina, 18,16%); ambas Guías (OPS y Sanford) recomiendan penicilina G, amoxicilina o ampicilina para el tratamiento de este microorganismo y, sin embargo, la evidencia muestra que la eficacia de estos antibióticos es limitada. El *S. pneumoniae* es sensible a las cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima, media de resistencias 4,6%), dato que podría ser útil para recomendar otra opción para el tratamiento del *S. pneumoniae*.

Las fluoroquinolonas, en particular la ciprofloxacina, mantienen su eficacia frente a *Shigella* (media de resistencias, 0,10%), y este dato es acorde con las recomendaciones realizadas por la Guía Sanford y la Guía de OPS. La gentamicina también se podría emplear para tratamiento de la shigellosis (media de resistencias, 2,5%), pero presenta mayores inconvenientes que las fluoroquinolonas respecto a la ruta de administración (parenteral), y los efectos secundarios (nefrotoxicidad).

Para el tratamiento del *E coli* hospitalario, las guías recomiendan el empleo de cefalosporinas de primera generación, amoxicilina-clavulánico o ciprofloxacina. En la Red se encuentra resistencia frente a ampicilina por encima del 70%, que presenta resistencia cruzada con las cefalosporinas; a la ciprofloxacina es resistente un 33% de las cepas aisladas. La amikacina seria una buena opción terapéutica por el bajo nivel de resistencias, pero este antibiótico no se encontraba en las recomendaciones de las guías<sup>82</sup>.

Para el tratamiento de la *P aeruginosa*, los antibióticos de primera elección señalados por la Guía son un aminoglucósido como amikacina, gentamicina o tobramicina, o cefta-

zidima o imipenem/meropenem. En la Red de monitoreo se encontró una media de resistencias por encima del 20% frente a amikacina, ceftazidima y gentamicina. La media de resistencias frente al imipenem es el 18%, lo que indica que este antibiótico está perdiendo eficacia frente a la *P aeruginosa*. En este microorganismo es particularmente relevante el estudio de combinación de resistencias, ya que el tratamiento empírico suele ser combinación de varios antibióticos.

El *Acinetobacter* es uno de los microorganismos más resistentes, y el tratamiento que proponen las Guías es imipenem o meropenem o la combinación de una quinolona con amikacina o ceftazidima<sup>83</sup>. En la Red se confirma la elevada resistencia frente a imipenem, ciprofloxacina y ceftazidima, dejando muy limitada la validez de este último tratamiento empírico.

La vancomicina es el antibiótico recomendado ante la sospecha de infección por *SAMR*, y hasta 2004 no se han identificado cepas resistentes en la Región, lo que permite asegurar la eficacia del tratamiento empírico con vancomicina en estas situaciones. La resistencia frente a oxacilina está en el 45% de las cepas y frente a gentamicina en el 30%, lo cual es coherente con la elevada probabilidad de identificar *SAMR* en los aislamientos hospitalarios de *S aureus*.

Los antibióticos desarrollados recientemente, y que recomiendan las guías de práctica clínica, tales como teicoplanina, meropenem o aztreonam, no son incluidos de manera rutinaria por la Red en los paneles de resistencias, ya que la estandarización de las pruebas de resistencias en los laboratorios demora su aplicación por parte de los laboratorios de salud pública.

Este estudio permite apreciar la utilidad de la Red de vigilancia a los antibióticos, no sólo en el fortalecimiento de las redes nacionales de laboratorios, sino también como generadores de evidencias para la toma de decisiones. El análisis de la magnitud de las resistencias, y su tendencia temporal han de considerarse en la elaboración de Guías sobre el uso empírico de antibióticos. Además, los resultados pueden emplearse para predecir el desa-

rrollo de resistencias y contribuir a la priorización de intervenciones para contener determinadas resistencias en microorganismos específicos, La estandarización de las tasas permite identificar aquellos países con mayor magnitud de resistencias, en términos comparativos con otros, como son El Salvador (*E coli* y *Acinetobacter*), Bolivia (*E coli* y *Pseudomonas*), Perú (*E coli*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*), y México (*E coli* y *Acinetobacter*).

Esta visión de conjunto sobre la evolución de las tendencias de la Región ha de ser confirmada en el futuro por estudios moleculares que proporcionen las bases para futuras investigaciones sobre la transmisión de cepas resistentes entre los países de la Región.

**Tabla 71.** Comparación entre los antibióticos recomendados por guías de práctica clínica y los resultados de la red de Vigilancia/Monitoreo a las Resistencias, 2004.

Microorganismo	Recomendado Sanford, 2005	Recomendado Guía OPS, 2004	Antibiótico estudiado en la Red	% Resistencia (95% IC) 2004
<b>Microorganismos comunitarios</b>				
<b><i>E. coli</i> de origen comunitario</b>	Dependiendo del cuadro clínico: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Infección urinaria no complicada:</b> TMP/SMX Nitrofurantoína Ciprofloxacina</li> <li>▪ <b>Pielonefritis</b> Fluorquinolonas Amoxiclavulánico Cefalosporinas TMP/SMX</li> </ul>	Cefalosporinas 1ª Generación, Amoxiclavulánico Ciprofloxacina (FQ)	Ampicilina ..... TMP/SMX ..... Ciprofloxacina ..... Gentamicina ..... Nitrofurantoína .....	68,90 (60,75 – 77,05) 57,50 (47,60 – 67,40) 24,80 (16,36 – 33,24) 13,60 (7,71 – 19,49) 6,50 (3,71 – 9,29)
<b><i>H. influenzae</i></b>	Cefotaxima Ceftriaxona	Cefotaxima Ceftriaxona	Ampicilina ..... TMP/SMX ..... Cefotaxima ..... Cefuroxima sódica ..... Cloranfenicol .....	11,66 (2,94 – 20,38) 10,13 (2,41 – 17,85) 0,78 (0 – 2,61) 0,65 (0 – 1,92) 2,79 (0 – 6,90)
	Infección no amenaza la vida: amoxicilina clavulánico	Azitromicina o claritromicina	---	---

Notas: TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; FQ: Fluorquinolonas; --- Ausencia de datos.

**Tabla 71 (Continuación).** Comparación entre los antibióticos recomendados por guías de práctica clínica y los resultados de la red de Vigilancia/Monitoreo a las Resistencias, 2004.

Microorganismo	Recomendado Sanford, 2005	Recomendado Guía OPS, 2004	Antibiótico estudiado en la Red	% Resistencia (95% IC) 2004
<i>S. pneumoniae</i>	Penicilina G	Amoxicilina, Ampicilina Penicilina G	TMP/SMX ..... Oxacilina ..... Eritromicina ..... Cefotaxima ..... Tetraciclina ..... Cloranfenicol .....	30,27 (14,82 – 45,72) 18,16 (5,11 -32,21) 12,79 (1,79 – 23,79) 4,43 (0 – 17,12) 19,99 (5 – 34,97) 4,91 (0 – 9,85)
	Resistente a la penicilina: Vancomicina + rifampicina Gatifloxacina Levofloxacina Moxifloxacina	Vancomicina Teicoplanina	---	---
<i>Shigella spp</i>	FQ o Azitromicina	Cefotaxima Ceftriaxona Ciprofloxacina	Ampicilina ..... TMP/SMX..... Ciprofloxacina ..... Gentamicina ..... Cloranfenicol .....	75,11 (64,54 – 85,68) 71,38 (54,29 – 88,47) 0,10 (0 -0,33) 2,30 (0 – 6,12) 55,55 (31,12 – 79,99)
<b>Microorganismos hospitalarios</b>				
<i>S. aureus</i>	Vancomicina	Vancomicina  Teicoplanina	Vancomicina ..... Oxacilina ..... Gentamicina .....	0 (0 - 0,01) 45,21 (33,08-57,35) 29,93 (16,77 – 43,08)

Notas: TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; FQ: Fluorquinolonas; --- Ausencia de datos.



**Tabla 71** (Continuación). Comparación entre los antibióticos recomendados por guías de práctica clínica y los resultados de la red de Vigilancia/Monitoreo a las Resistencias, 2004.

Microorganismo	Recomendado Sanford, 2005	Recomendado Guía OPS, 2004	Antibiótico estudiado en la Red	% Resistencia (95% IC) 2004
<i>E. coli</i>	N/A	Cefalosporinas 1ª Gen Amoxi-clavulánico FQ	Ampicilina ..... --- Ciprofloxacina..... Amikacina .....	71,62 (65,43 – 77,80)  33,23 (23,56 – 42,91) 5,18 ( 2,28 – 8,07)
<i>P. aeruginosa</i>	Penicilinas-antipseudomonas Cefalosporinas 3ª Gen Imipenem Tobramicina Ciproflacina Aztreonam	Amikacina Ceftazidima Imipenem Gentamicina Tobramicina	Amikacina ..... Ceftazidima ..... Imipenem ..... Gentamicina ..... --- Ciprofloxacina	26,47 (20,00 – 32,93) 24,08 (15,73 – 32,43) 18,47(11,26 – 25, 67) 40,21 (32,96 – 47,47)  34,20 (25,48 – 42,92)
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem Meropenem  FQ + Amikacina/Ceftazidima	Imipenem Meropenem	Imipenem .....  Amikacina ..... Ciprofloxacina ..... Ceftazidima .....	18,93 (8,88 – 28,98)  52,92 (42,62 – 63,22) 59,48 ( 47,01 – 71,95) 53, 61 (38,76 – 68,45)

Notas: TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; FQ: Fluorquinolonas; --- Ausencia de datos.

## **5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

### **5.5.1. Calidad de la información**

La información suministrada por cada país es un consolidado de la información obtenida de diversos centros asistenciales y, en ocasiones, áreas geográficas diferentes, por lo que su valor epidemiológico es limitado. Sin embargo, no puede subestimarse la importancia que esta información posee como indicador de tendencia y como base técnica que justifique la necesidad de implementar medidas para la prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos.

### **5.5.2. Resultados del análisis de laboratorio**

Existen algunas discrepancias entre los laboratorios y el laboratorio de referencia, a nivel regional, que pueden estar relacionados con las diferentes condiciones de trabajo, medios de cultivo de diferente origen, características distintas del agua destilada usada en la preparación y diferencias en la temperatura de incubación, o discos de antibiograma de distinta marca.

Las condiciones del medio de cultivo, a veces son importantes en cuanto a la acción de ciertos agentes antimicrobianos. La presencia de timidina o timina en el medio puede disminuir la resistencia a trimetoprim sulfametoxazol. La presencia de cationes bivalentes pueden influir en los resultados de la acción de la tetraciclina, mientras que variaciones en el pH pueden afectar el efecto de las quinolonas y las tetraciclinas.

Los resultados del presente estudio se sustentan en las pruebas de susceptibilidad antibiótica, en cuyo centro se presenta la difícil relación entre los fenómenos *in vitro* e *in vivo*<sup>84</sup>, es decir, la relación entre los resultados de laboratorio y su relevancia clínica. En general, si una prueba de susceptibilidad indica que un antibiótico es eficaz *in vitro*, no significa que también sea *in vivo*, dado que hay otros factores implicados en la efectividad del antibiótico. De manera que la efectividad del antibiótico *in vitro* no se correla-

ciona siempre con efectividad en vivo. También bajo ciertas circunstancias, microorganismos considerados resistentes a un antibiótico in vitro, en situaciones clínicas in vivo, dicho antibiótico puede ser eficaz. Esto se relaciona con los puntos de corte, ya que sólo los organismos que cruzan esos “puntos de corte” se consideran resistentes. Aunque algunos autores<sup>85</sup> sugieren que únicamente se debe informar de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), la mayoría de los laboratorios lo hacen sobre el sistema SIR (sensible, intermediaria, resistente). Los puntos de corte para definir el grado de resistencia de las bacterias son redefinidos periódicamente, en función de los cambios en las pruebas de sensibilidad antibiótica, y las formulaciones antibióticas. La necesidad de disponer de datos in vitro más fiables y más predictivos ha conducido a una cada vez más complicada interpretación de los resultados del laboratorio, y prueba de ello es la evolución de los estándares de laboratorio. Es posible que en un futuro la misma CIM para un mismo microorganismo tenga diferente significado según el mecanismo de resistencia.

### **5.5.3. Metodología de análisis estadístico**

El presente estudio presenta limitaciones en relación a la metodología de análisis, dado que la media regional no se ponderó según el número de aislamientos notificados por los países, sino que cada país se consideró una entidad. El propósito de esta aproximación fue evitar que países con elevado número de aislamientos, tales como Brasil o Argentina, arrastraran la media regional hacia sus medidas.

La tendencia temporal puede ser definida como variaciones en la media, a largo plazo. Una limitación de esta definición es conocer que significa “a largo plazo”, en el estudio actual se disponen de medidas a lo largo de cinco años, temporalidad que puede ser insuficiente para describir una tendencia en las resistencias antimicrobianas, ya que algunos autores hablan de un mínimo de 10 años para poder detectar tendencias en la evolución de las resistencias.

El monitoreo de la extensión y tendencias de la resistencia antimicrobiana, debe usar siempre métodos validados de laboratorio, y metodología de muestreo aceptable epide-

miológicamente. En algunos momentos, los datos disponibles de la vigilancia rutinaria, mientras en otras situaciones, será más apropiado llevar a cabo estudios específicos para determinados patógenos. La selección de un número de enfermedades indicadoras o patógenos, basados en prioridades nacionales o regionales, podría facilitar la implementación de un sistema de vigilancia. Es difícil conseguir la sofisticación del sistema de vigilancia para medir directamente el impacto sobre individuos de las medidas de contención. Por lo tanto la vigilancia de las resistencias se debe centrar en una generación continua, análisis e interpretación de datos para abogacía y evaluación de la estrategia antimicrobiana, y para responder específicas preguntas sobre el tratamiento empírico y protocolos de manejo sindrómico.

Los estudios observacionales de grupos tienen las mismas limitaciones que otros estudios observacionales en estimar efectos causales desde datos observacionales. Los valores de las variables grupales sirven como aproximaciones de variables relevantes de interés, que se encuentran integradas en el grupo.

Otra importante limitación del análisis de tendencias, al ser un estudio observacional, es que no se pueden elucidar las causas de las mismas.

El uso de especímenes de laboratorio o número de cepas aisladas como denominador produce tasas/proporciones que son de limitada relevancia epidemiológica, a menos que se relacione con la incidencia de la enfermedad (WHO, 2001 *Surveillance standards for antimicrobial resistance*).

La información que proporcionan sobre las resistencias los laboratorios no permite conocer los patrones de resistencia múltiple, o lo que es lo mismo, la acumulación de genes de resistencia múltiple en un único patógeno. Esto se aplica de manera especial a los siguientes microorganismos estudiados en la presente tesis: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*. La alta incidencia de infecciones por estos microorganismos hace que un adecuado tratamiento empírico sea crítico para asegurar la curación de la enfermedad.

En el *Streptococcus pneumoniae* no se prueba la sensibilidad frente a quinolonas, que es uno de los antimicrobianos más empleados para el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias, y cuya resistencia no se afecta por la resistencia a penicilinas.

A pesar de las limitaciones anteriormente enumeradas, éstas no afectan de manera significativa la validez de las conclusiones alcanzadas con el presente trabajo.

## **6. CONCLUSIONES**

Este estudio permite apreciar la utilidad de la red de vigilancia a los antibióticos, no sólo en el fortalecimiento de las redes nacionales de laboratorios, sino también como generadores de evidencias para la toma de decisiones. El análisis de la magnitud de las resistencias, y su tendencia temporal han de considerarse en la elaboración de guías sobre el uso empírico de antibióticos. Además, los resultados pueden emplearse para predecir el desarrollo de resistencias y contribuir a la priorización de intervenciones para contener determinadas resistencias en microorganismos específicos. La estandarización de las tasas permite identificar aquellos países con mayor magnitud de resistencias, en términos comparativos con otros, de manera que los esfuerzos de los organismos internacionales pueden priorizar aquellos países con mayor carga de resistencias.

Las conclusiones se han estructurado siguiendo el mismo esquema que el resto del estudio:

1. Conclusiones sobre la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos
2. Conclusiones sobre las resistencias de microorganismos de origen comunitario
3. Conclusiones sobre las resistencias de microorganismos de origen hospitalario
4. Síntesis: Principales Conclusiones

## **1. Sobre la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos**

- La Red de Monitoreo y Vigilancia ha aumentado su capacidad para detectar, monitorizar y gestionar la resistencia antibiótica a lo largo del período 2000 – 2004. Dicha mayor capacidad es sustentada por el creciente número de países participantes en la Red y el aumento en el número de aislamientos. Como ejemplo, en el 2000, se analizaron 72.000 cepas, y en el 2004, más del doble, 158.693. La información pro-

cedente de los países puede indicar cómo las resistencias varían geográficamente y a lo largo del tiempo. El constante monitoreo de la prevalencia de resistencias a través de esta Red es una excelente herramienta para orientar los recursos de manera eficiente.

- El aumento progresivo del número de cepas estudiadas es, sobre todo, a expensas del incremento en el número de cepas de procedencia hospitalaria, seguramente por la mayor actividad y vigilancia de infección nosocomial.
- Desde la perspectiva geográfica, la sub-región que más especímenes aporta a la Red es el Cono Sur, seguida por el Área Andina y, por último América Central y México. Este grado de participación podría ser consecuencia del mayor grado de desarrollo de las redes de laboratorio en el Cono Sur.
- Respecto a la participación de los países, éstos aportan a la Red un número muy alto o muy bajo de muestras (la media por país son 619 muestras por año; el percentil 25 está en 62, y la mediana en 184), que pueden resultar no representativas de sus países.
- La participación de grandes países federales como México y Brasil es limitada; un decidido compromiso político es condición necesaria para garantizar el aumento de su participación, de manera que puedan ofrecer datos que sean representativos de la realidad nacional.
- La red sigue rigurosos controles de calidad que garantizan los resultados del laboratorio. Sin embargo, es necesario mantener el apoyo para la mejora continua de la calidad de los laboratorios, acompañada por la correspondiente financiación.
- Respecto a los antibióticos estudiados, es preciso estandarizar los antibióticos frente a los que los países estudian las resistencias de un microorganismo determinado, y, además, estos antibióticos han de estar en consonancia con los recomendados por



las guías de práctica clínica. De otra manera, existirá una brecha entre los prescriptores de antibióticos y los resultados de la vigilancia a las resistencias antimicrobianas.

- La investigación sobre las razones por las que algunos países tienen tasas de resistencias tan bajas, mientras otros las tienen muy elevadas, ofrecerá una orientación muy necesaria para determinar las causas de las resistencias, y posibles intervenciones para prevenir el desarrollo de las mismas.

## **2. Sobre los microorganismos de origen comunitario**

### ***Escherichia coli***

- La resistencia frente a ampicilina está en aumento en la Región, con significación estadística ( $p = 0,048$ ).
- El trimetoprim-sulfametoxazol presenta también una tendencia ascendente, pero sin ser estadísticamente significativa.
- La tendencia de las resistencias frente a ciprofloxacina es ascendente, y cercana a la significación estadística.
- Para la gentamicina, la tendencia es ascendente de manera significativa, pero en menor magnitud que ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina, de manera que los aminoglucósidos aún se pueden considerar eficaces para el tratamiento empírico del *E. coli*.
- La nitrofurantoína mantiene tasas de resistencias muy bajas a lo largo de los cinco años de estudio, posiblemente debido al escaso uso de este antibiótico. La nitrofurantoína mantiene su eficacia como tratamiento empírico de infecciones urinarias no complicadas, cuando la potencial etiología sea por *E. coli*.

- El Salvador, Guatemala y México concentran los riesgos más elevados de encontrar resistencias frente a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y gentamicina. En Argentina, Uruguay y Venezuela, se presentan las tasas ajustadas más bajas para todos los antibióticos estudiados.

### ***Haemophilus influenzae***

- Se encuentran tendencias descendentes para el trimetoprim-sulfametoxazol (estadísticamente significativa), el cloranfenicol y la ampicilina (sin significación estadística, para estos dos últimos antibióticos).
- El descenso de resistencias frente a ampicilina está por debajo de las resistencias informadas por otros estudios internacionales multicéntricos, como el SENTRY.
- Los niveles de resistencias frente a cefuroxima son muy bajos (menor del 2%), y sin incremento en el periodo del estudio.
- Es preciso prestar atención a la posible aparición de resistencias en algunos países frente a cefotaxima, que quizás pudiera tratarse de un fenómeno aislado (por ejemplo, Perú presentó un 6% en 2004)
- No existen datos frente a fluorquinolonas o macrólidos, que son dos familias de antibióticos cada vez más utilizados para el tratamiento empírico de las infecciones del tracto respiratorio, en las que el *H. influenzae* tiene una contribución etiológica destacada.
- En Perú se concentran la prevalencias ajustadas más altas para trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y cefotaxima. Los países con tasas ajustadas más bajas son Colombia, Venezuela y Uruguay.

### ***Shigella flexnerii***

- Frente a la ampicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol, la *S. flexnerii* presenta porcentajes muy altos de resistencias, pero sin cambios a lo largo del tiempo. Esto cla-

ramente resta eficacia a estos antibióticos como tratamiento empírico de los cuadros disentéricos.

- De particular relevancia es la tendencia ascendente de la ciprofloxacina, con significación estadística, pero todavía con un porcentaje muy bajo de resistencias (0,10%, de media de los porcentajes, 2004)
- Frente a la gentamicina, también se constata una tendencia ascendente, significativa desde el punto de vista estadístico. La media de los porcentajes de resistencia se mantiene muy bajo, pero el último año alcanza el 2,3%.
- Las resistencias frente al cloranfenicol, por el contrario se encuentran en una magnitud elevada (entre el 55 y el 66% en el periodo de estudio), pero sin cambios a lo largo del tiempo.
- Colombia, es el único país donde se aísla *S. flexnerii* con resistencia a ciprofloxacina (1%, 2004). Argentina, Guatemala, Paraguay y Venezuela presentan tasas ajustadas elevadas frente a gentamicina.
- El resto de antibióticos (ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y cloranfenicol) apenas tienen interés para el tratamiento empírico de las shigellosis por el elevado porcentaje de resistencias en todos los países.

### ***Streptococcus pneumoniae***

- No se aprecian tendencias con significación estadística en ninguno de los antibióticos estudiados.
- La resistencia frente a penicilinas (oxicilina) es elevada, en torno al 20% de las cepas estudiadas en el periodo evaluado. La misma situación se observa respecto a trimetoprim-sulfametoxazol, donde la media de las resistencias se mueve cerca del 30%.
- Los macrólidos mantienen su eficacia en algunos países, pero en otros se encuentran porcentajes de resistencia por encima del 30% de las cepas estudiadas.

- Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima, son eficaces para el tratamiento del neumococo (media de resistencias menor del 5%).
- En Chile, las tasas ajustadas de resistencias de trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina y eritromicina se encuentran por encima de la media regional. Así como en Ecuador respecto cloranfenicol, eritromicina y tetraciclinas, y Paraguay frente a trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina y cloranfenicol.
- El país en situación de mayor gravedad frente al control del *S. pneumoniae* es México, donde las resistencias frente a cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina, eritromicina, tetraciclinas y cefotaxima se encuentran por encima de la media regional.
- Honduras informó sobre unas tasas muy bajas de resistencia frente a oxacilina, eritromicina y cloranfenicol, en su primer año de participación en la Red (2004).

### 3. Sobre los microorganismos de origen hospitalario

#### *Staphylococcus aureus*

- Las prevalencias de resistencia se mantienen estables y en una magnitud elevada respecto a trimetoprim-sulfametoxazol (en torno al 20%), clindamicina (30%), gentamicina (30%, pero con gran variabilidad entre países), eritromicina (40%, pero con la impresión de tendencia hacia el incremento). Las proporciones de resistencias elevadas frente a trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina y clindamicina son características de los aislamientos hospitalarios del *S. aureus*.
- Respecto a la oxacilina, el aumento en la media de resistencias, de 33,6% en 2000 a 45,2% en 2004, está próximo a la significación estadística ( $p = 0,085$ ), y en cualquier caso, alerta sobre el creciente desarrollo de SAMR.
- La rifampicina se mantiene dentro de unas proporciones de resistencia estables, entre el 8 y el 16%.

- Ecuador presenta tasas media de resistencias por debajo de las regionales en relación con todos los antibióticos estudiados.
- Probablemente, las cepas de *S. aureus* estudiadas son una mezcla de *S. aureus* meticilin-sensible y meticilin-resistente, cuyas resistencias deberían ser informadas de manera individualizada por los países.
- Chile (frente a trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina, eritromicina), Perú (frente a trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, oxacilina, eritromicina y rifampicina), y Colombia (frente a oxacilina y eritromicina) presentan mayores tasas ajustadas de resistencias respecto a los antibióticos mencionados, respectivamente.
- A pesar del esporádico hallazgo de resistencia frente a vancomicina, se ha de mantener la vigilancia frente a este antibiótico, y diseñar una estrategia de contención regional para impedir el desarrollo y diseminación de cepas de SAMR resistente a vancomicina.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

- Aunque se aprecia una disminución de la resistencia frente a piperacilina (del 40 al 28%), con significación estadística, este hecho está posiblemente en relación con la incorporación sucesiva de nuevos países en la Red de Monitoreo/Vigilancia, y no con una disminución real de las resistencias.
- Las resistencias frente al imipenem se mantienen entre el 16 y el 18%, pero parece que están aumentando discretamente a lo largo del tiempo. Esto indica que en un futuro probablemente el imipenem se habrá de dejar de utilizar como tratamiento empírico de las infecciones en las que se sospeche *P. aeruginosa*.
- Frente a la ciprofloxacina las medias de resistencias se mantienen estables, en torno al 30%, pero con amplia variación entre países.
- La resistencia frente a la gentamicina se encuentra en aumento (del 36 al 40%), pero respecto a otro aminoglucósido, amikacina, no hay modificaciones, permaneciendo estable en torno al 25%, por debajo de la media de resistencias a gentamici-

na. El mismo comportamiento sigue la ceftazidima, y en la misma magnitud de resistencias.

- Perú se encuentra en una situación preocupante, con tasas por encima de la media regional para ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, amikacina y ceftazidima. Ecuador comparte su situación de encontrarse por encima de la media regional, pero sus tasas son de menor magnitud.

### ***Escherichia coli hospitalario***

- No se describen cambios en el tiempo con significación estadística en las resistencias respecto a ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol. La prevalencia de resistencia se mantiene muy elevada a lo largo de todo el periodo de estudio y, en ambos casos, parece que la tendencia es hacia el incremento.
- Las resistencias frente a ciprofloxacina claramente presentan una elevación, desde el 17,3 (2000) al 33,23% (2004), con significación estadística. La resistencia frente a gentamicina presenta un comportamiento similar, desde el 12,1 (2000) hasta el 25% (2004), también con significación estadística. Esta información indica que estos antibióticos no son eficaces para el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales en las que se sospeche la participación del E. coli.
- La amikacina, con niveles de resistencia mucho menores (4-6%) mantendría su eficacia, pero parece que la tendencia de las resistencias es ascendente. La misma dinámica presenta la piperacilina-tazobactam, con niveles bajos de resistencia (cerca del 6%), pero tendencia hacia el aumento.
- Perú destaca por sus elevadas tasas ajustadas de resistencia frente a ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina y amikacina. Por el contrario, Argentina, Uruguay y Venezuela se mantienen por debajo de la media regional respecto a los antibióticos estudiados.

### *Acinetobacter*

- Se encuentran tendencias descendentes en la resistencia frente a los aminoglucósidos (gentamicina,  $p = 0,08$ ; amikacina  $p = 0,047$ ) Quizás alguna de estas tendencias están relacionadas con el mayor número de países que participan en la Red, y no reflejan una disminución real en la tendencia de las resistencias. Ambos antibióticos, en cualquier caso, son ineficaces frente al *Acinetobacter*, con resistencias por encima del 60%.
- Las resistencias frente a ampicilina-tazobactam, y piperacilina-tazobactam, son ascendentes sin significación estadística.
- Las tendencias tanto frente al imipenem como a la ceftazidina se mantienen estables, alrededor de 20% y al 50%, respectivamente.
- Desde el punto de vista geográfico, casi todos los países presentan tasas ajustadas cercanas a la tasa regional, es decir, el panorama geográfico es bastante homogéneo, sin apreciarse grandes diferencias entre países. Destaca Paraguay por presentar unas tasas ajustadas discretamente por encima de la regional respecto a piperacilina-tazobactam, amikacina y ceftazidima.

Tras los resultados de este trabajo, resulta evidente que la comunidad médica en Latinoamérica se encuentra ante una crisis emergente de resistencias antibiótica para los microorganismos patógenos. La diseminación mundial de las resistencias microbianas es la razón predominante por la que las enfermedades infecciosas no han sido controladas.

#### 4. Síntesis: Principales conclusiones

Tras la realización del presente trabajo, surgen las siguientes conclusiones principales específicas respecto a los objetivos planteados.

- La Red de Monitoreo y Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos ha aumentado su capacidad para detectar, dar seguimiento y gestionar las resistencias antimicrobianas en el período 2000-2004. El aumento progresivo en el número de cepas estudiadas corresponde en su mayor parte a cepas de procedencia hospitalaria.
- Los rigurosos controles de calidad garantizan los resultados de laboratorio, pero es preciso estandarizar los perfiles de las resistencias estudiadas, y seguir una coherencia con los antibióticos habitualmente empleados en la práctica clínica.
- Entre los microorganismos comunitarios estudiados, el *E. coli* presenta una resistencia elevada a todos los antibióticos estudiados, excepto nitrofurantoína. El *H. influenzae* presenta resistencias bajas frente a ampicilina y cefuroxima. El *S. pneumoniae* presenta prevalencia elevada de resistencia frente a oxacilina, trimetoprim-sulfametoxazol, pero baja a las cefalosporinas de 3ª generación.
- El *S. aureus* hospitalario mantiene resistencias elevadas frente al trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, gentamicina y eritromicina.
- Los microorganismos hospitalarios gramnegativos presentan altas proporciones de resistencias. La *P. aeruginosa*, frente a la piperacilina, ciprofloxacina, gentamicina y ceftazidima. El *E. coli* hospitalario, frente a la ampicilina y el trimetoprim sulfametoxazol. El *E.coli* hospitalario permanece susceptible ante amikacina. El *Acinetobacter*, frente al imipenem, ampicilina-tazobactam, piperacilina-tazobactam y la ceftazidima.
- Se han descrito tendencias ascendentes, que tienen implicaciones en el tratamiento empírico de las infecciones, como en el caso de *H. influenzae* frente a cefotaxima, *S. flexnerii* frente a ciprofloxacina y gentamicina, *S. aureus* hospitalario frente a oxacilina, *P. aeruginosa* frente a imipenem, *E. coli* hospitalario frente a ciprofloxacina y gentamicina.



- Respecto a los países donde se concentran el mayor riesgo de resistencias, destacan El Salvador (*E. coli* comunitario), Guatemala (*E. coli* comunitario), Perú (*H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli* hospitalario y *P. aeruginosa*), México (*E. coli* comunitario, y *S. pneumoniae*), Paraguay (*S. pneumoniae* y *Acinetobacter*), Colombia (*S. aureus* y *S. flexnerii*).

Es responsabilidad de los países, y por tanto, de cada Ministerio de Salud, la toma de medidas necesarias para que la información obtenida de la vigilancia de los microorganismos sea parte de la rutina de los centros de referencia y asistenciales, con experiencia reconocida en microbiología. La OPS/OMS ha de asegurar que la información epidemiológica tenga representatividad geográfica, sea de calidad comprobada y sea difundida periódicamente, tanto en el país donde se obtuvo como en ámbitos internacionales.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

---

<sup>1</sup> Kent MM, Yin S. Controlling Infectious Diseases, Population Bulletin, Vol. 61, No. 2. June 2006. Washington DC, USA.

<sup>2</sup> World Health Organization, The World Health Report 2004 (2005), Switzerland.

<sup>3</sup> Okeke IN, Lasminarayan R, Zulfiqar AB, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 481-93.

<sup>4</sup> Wood A J. *Antimicrobial-Drug Resistance*. *N Eng J Med*, 1999; 335 (19): 1445-1453.

<sup>5</sup> Powers JH. *Antimicrobial drug development—the past, the present, and the future*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 (Suppl 4): 23–31.

<sup>6</sup> Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 (Suppl 4): 1–9.

<sup>7</sup> Weber JT, Courvalin P. An emptying quiver: antimicrobial drugs and resistance. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2005 Jun [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no06/05-0471.htm>.

<sup>8</sup> McCaig L.F. et al. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995;273(3):214-9.p.

<sup>9</sup> Fleming A. Penicillin. Nobel lecture, December 11, 1945 [cited 2005 Mar 25]. Available from <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf>.

<sup>10</sup> Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial- Drug Resistance. *New Engl J Med*. Vol 335, 19, 1445- 1453.

---

<sup>11</sup> Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS/DPC/CD/206/2004. Washington DC, Estados Unidos de América. 2004.

<sup>12</sup> Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de sensibilidad y criterios para la integración del antibiograma. MENSURA. Sociedad Española de Quimioterapia / Revista Marzo 2000.

<sup>13</sup> Clinical Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteen Informational Supplement*. CLSI document M100-S16. ISBN 1-56238-258-7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pennsylvania, USA, 2006.

<sup>14</sup> Harbarth S, Samore MH. *Antimicrobial Resistance, Determinants and Future Control*. Emerging Infectious Diseases Vol. 11, No. 6, June 2005, 794-801.

<sup>15</sup> Okeke IN, Lasminarayan R, Zulfikar AB, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. Lancet Infect Dis 2005; 5: 568-580.

<sup>16</sup> Duse AG, Siego R. *Challenges posed by antimicrobial resistance in developing countries*. In: Finch R, Williams RJ, eds. Bailliere's clinical infectious diseases. London: Bailliere Tindall: 1999; 193-201.

<sup>17</sup> Hendrick TL, Sawyer RG. *Health care-associated infections and prevention*. Surg Clin North Am 2005 Dec; 85 (6): 1137-52, ix.

<sup>18</sup> Esposito S, Leone S. *Antimicrobial treatment for intensive care unit (ICU) infections including the role of the infectious specialist*. International Journal of Antimicrobial Agents, Vol 29, Issue 5, May 2007, 494-500.

- 
- <sup>19</sup> Sligl W, Taylor G, Brindley P. *Five years of nosocomial Gram negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns and outcomes*. International Journal of Infectious Diseases, Vol 10, Issue 4, July 2006, 320-325.
- <sup>20</sup> Cornejo-Juarez P, Velasquez-Acosta C, Diaz-Gonzalez A, Volkow-Fernandez P. Trend of Antimicrobial drug-susceptibility of blood isolates at an oncological center (1998-2003) [article in Spanish]. Salud Publica Mex. 2005 Jul-Aug; 47 (4): 288-93.
- <sup>21</sup> McCaig L.F. et al. *Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States*. JAMA 1995;273(3):214-9.p.
- <sup>22</sup> Hsueh PR, Wen-Hwein C, Luh WT. *Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan*. International Journal of Antimicrobial Agents. Vol 26, Issue 6, December 2005, 463-472.
- <sup>23</sup> Ibrahim EH et al. *The influence of inadequate antimicrobial treatment in bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting*. Chest. 2000; 118: 146-155.
- <sup>24</sup> Brundage JF. *Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness*. Lancet Infect Dis 2006; 6: 303-312.
- <sup>25</sup> Howard DH. Resistance-induced antibiotic substitution. Health Econ 2004; 13: 585-95.
- <sup>26</sup> Punzniak LA, Gillispie KN, Leet T, Kollef M, Mundy LM. A cost-benefit analysis of gown use in controlling vancomycin-resistant Enterococcus transmission: is it worth the price? Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 24: 418-24.

---

<sup>27</sup> Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schawaber MR, Carmely Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteriemia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 33: 1573-8.

<sup>28</sup> Howard DH, Scott RD. The Economic Burden of Drug Resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S283-6.

29 Elbasha E. *Deadweight loss of bacterial resistance due to overtreatment*. Atlanta Mimeo 1999; 20: 408-11.

<sup>30</sup> Guzman-Blanco M, Casellas Jose M, Silva Sader, H. *Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents in Latin America*. Infectious Disease Clinics of North America, 2000, vol 14, num 1, 67-81.

<sup>31</sup> Diekema D.J. et al. *Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997*. *Clin Infect Dis* 1999;29(3) :595-607.

<sup>32</sup> Hawkes C.A. *Antibiotic resistance: a clinician's perspective*. *Mil Med* 2000; 165 (7 Suppl 2): 43-5.

<sup>33</sup> Salvatierra-González R, Benguigui Y, ed. *Antimicrobial Resistance in the Americas: Magnitude and Containment of the Problem*. PAHO, Washington DC, 2000. PAHO/HTP/HCT/163/2000.

<sup>34</sup> Reunión anual regional de los países participantes en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. OPS, Washington DC, 2002. OPS/HCP/HCT/201/02.

---

<sup>35</sup> Informe anual regional de los países participantes en la Red de Monitoreo/vigilancia de la resistencia a los antibióticos. OPS, Washington DC, 2003. OPS/DPC/CD/284/03.

<sup>36</sup> World Health Organization. Surveillance standards for antimicrobial resistance. World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.5.

<sup>37</sup> Diez Roux, AV. *The Study of Group-Level Factors in Epidemiology: Rethinking Variables, Study Designs, and Analytical Approaches*. Epidemiol Rev 2004; 26: 104-111.

<sup>38</sup> Chatfield, C. The Analysis of Time Series An introduction. Chapters 1 and 2. Chapman & Hall-CRC Ed, New York, USA, 6<sup>th</sup> Edition, 2004.

<sup>39</sup> Fisher LL D y Van Belle G. Bioestadistics. A Methodology for the Health Sciences. 1993, Wiley Science Paperback Series, 1993. Capítulo 8, pág 304 – 344.

<sup>40</sup> Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sistemas de Información Geográfica en Salud. Conceptos Básicos. Washington, DC, 2002. ISBN 92 75 32342 9.

<sup>41</sup> Organización Panamericana de la Salud (OPS). Uso de los sistemas de información geográfica en epidemiología (SIG-Epi). Boletín Epidemiológico (OPS) 17:1-6. 1996.

<sup>42</sup> Rué M, Borrell C. Los métodos de estandarización de tasas. Revisiones en Salud Pública 1993; 3:263-95.

<sup>43</sup> World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2001. WHO Document WHO/CDS/CRS/2001.2.

<sup>44</sup> World Health Organization. Surveillance Standards for Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2001. WHO Document WHO/CDS/CRS/2001.5.

---

<sup>45</sup> Simonsen GS, Tpasali JW, Allegranzi B, Talbot EA, Lazzari S. The antimicrobial resistance containment and surveillance approach – a public health tool. Bull World Health Organization, Dec 2004, vol. 82, no. 12, p.928 - 934. ISSN 0042-9686.

<sup>46</sup> Tapsall JW. Monitoring antimicrobial resistance for public health action. Commun Dis Intell, 2003; Suppl: S70-4.

<sup>47</sup> World Health Organization. Surveillance standards for antimicrobial resistance. World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.5.

<sup>48</sup> World Health Organization. Antimicrobial Resistance Surveillance. Questionnaire for Assessment of National Networks. World Health Organization, 2003. WHO/CDS/CSR/RMD/2003.1.

<sup>49</sup> National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 32: 470-85.

<sup>50</sup> French GL. Clinical Impact and relevance of antimicrobial resistance. Advanced Drug Delivery Reviews, Vol 57, Issue 10, 1514-1527.

<sup>51</sup> Hart CA, Kariuki S. *Antimicrobial resistance in developing countries*. BMJ. Vol 317.5 Sep1988, 647-50.

<sup>52</sup> Rennie RP, Ibrahim KH. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*: How can we prevent the inevitable? Commentary on antimicrobial resistance in H. Influenza based on data from TARTETed Surveillance Program. CID 2005;41 S234-8.

<sup>53</sup> Johnson DM, Sader HS, Fritsche TR, Biedenbach TJ, Jones NR. Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moxarella catarrhalis* against orally administered antim-



---

icrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46: 285-9.

<sup>54</sup> *Sandord Guide to Antimicrobial Therapy*, 2005. David N. Gilbert, Robert C. Moellering, George M. Eliopoulos, Merle A. Sande. Estados Unidos de America, 2005.

<sup>55</sup> Thornsberry C, Ogilvie PT, Kahn J, Mauriz Y. Surveillance of Antimicrobial Resistant in *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diag Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 249-57.

<sup>56</sup> Critchley IA, Thornsberry C, Piazza G, Jones M, Hickey ML, Barth AL et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moxarella catarrhalis* collected from five centers in Brazil, 1997-98. *Clin Microb and Infect Diseases*, 6, 178-184.

<sup>57</sup> Brandileone MC, Tadeu Casagrande S, Guerra ML, Cobo Zanella R, . Sgambatti de Andrade AL and Di Fabio JL. Increase in penicillin resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil after 1999 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005 56(2): 437-439.

<sup>58</sup> Jacobs MD, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg N and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Therapy* (2003) 52, 229 – 246.

<sup>59</sup> Brandilone MC, Di Fabio JL, Vieira VS et al. Geographic distribution of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil: Genetic relatedness. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 209-17.

- 
- <sup>60</sup> Dutta S, Rajendran K, Roy S, et al. Shifting serotypes, plasmid profile analysis and antimicrobial resistance pattern of shigellae strains isolated from Kolkata, India during 1995-2000. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 235-43.
- <sup>61</sup> Anh NT, Cam PD, Dalsgaard A. Antimicrobial resistance of *Shigella* spp isolated from diarrheal patients between 1989 and 1998 in Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001, 32: 856-84.
- <sup>62</sup> Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 34: 283,1999.
- <sup>63</sup> Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *New Eng J Med*, 339: 8, 520-532.
- <sup>64</sup> Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 3883 -3886.
- <sup>65</sup> Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2138-2144.
- <sup>66</sup> Tenover FC, Moellering RC Jr, The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1208-1215.
- <sup>67</sup> Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, Turner P, Kiffer C; MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil, 2002. *Braz J Infect Dis*. 2005 Feb; 9 (1): 44-51. Epub 2005 Jun 6.

---

<sup>68</sup> Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, Mendes C; MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003.

<sup>69</sup> Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Evangelista AT, Yee YC, Sahm DF. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies. Clin Infect Dis. 2005 Feb 15;40 Suppl 2:S89-98.

<sup>70</sup> Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Evangelista AT, Yee YC, Sahm DF. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies. Clin Infect Dis. 2005 Feb 15;40 Suppl 2:S89-98.

<sup>71</sup> Mac Dougall C, Harpe SE, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and fluorquinolone use. Emerg Infect Dis. 2005 Aug; 11(8): 1197-204.

<sup>72</sup> Friedland I, Gallagher G, King T, Woods GL. Antimicrobial susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: data from a multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study (ISS) in the United States. J Chemother. 2004 Oct;16(5):437-41.

<sup>73</sup> Viray M, Linkin D, Maslow JN, Stieritz DD, Carson LS, Bilker WB, Lautenbach E. Longitudinal trends in antimicrobial susceptibilities across long-term-care facilities: emergence of fluoroquinolone resistance. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Jan;26(1):56-62.

---

<sup>74</sup> Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, Mendes C; MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003.

<sup>75</sup> Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65 746 clinical isolates collected in North America medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003) *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005. Jul; 52 (3): 265-73.

<sup>76</sup> Bello H, Dominguez M, Gonzalez G, et al. In vitro activities of ampicillin, sulbactam and a combination of ampicillin and sulbactam against isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex isolated in Chile between 1990 and 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 712-13.

<sup>77</sup> Gales AC, Pfaller MA, Sader HS, Hollis RJ, Jones RN. Genotypic characterization of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter* spp. isolated in Latin America. *Microb Drug Resist*. 2004 Winter;10(4):286-91.

<sup>78</sup> Scott P, Deye G, Srivasan A et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus* complex infection in the US Military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1577-1584.

<sup>79</sup> Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan;25(1):57-61.

<sup>80</sup> Stelling JM, Travers K, Jones RN, Turner PJ, O'Brien TF, Levy SB. Integrating *Escherichia coli* antimicrobial susceptibility data from multiple surveillance programs: *Emerg Infect Dis*. 2005 Jun;11(6):873-82.

---

<sup>81</sup> Kollef M, Sherman G, Ward S, and Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.

<sup>82</sup> Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS/DPC/CD/296/2004 Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, EUA, 2004.

<sup>83</sup> Gilbert DN, Moellering RC, Eliopolus GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2005. 35th Edition, Hyde Park, VT, USA.

<sup>84</sup> Varaldo PE. Antimicrobial resistance and susceptibility testing: an evergreen topic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2000) 50, 1-5 DOI: 10.1093/jack/dfk093.

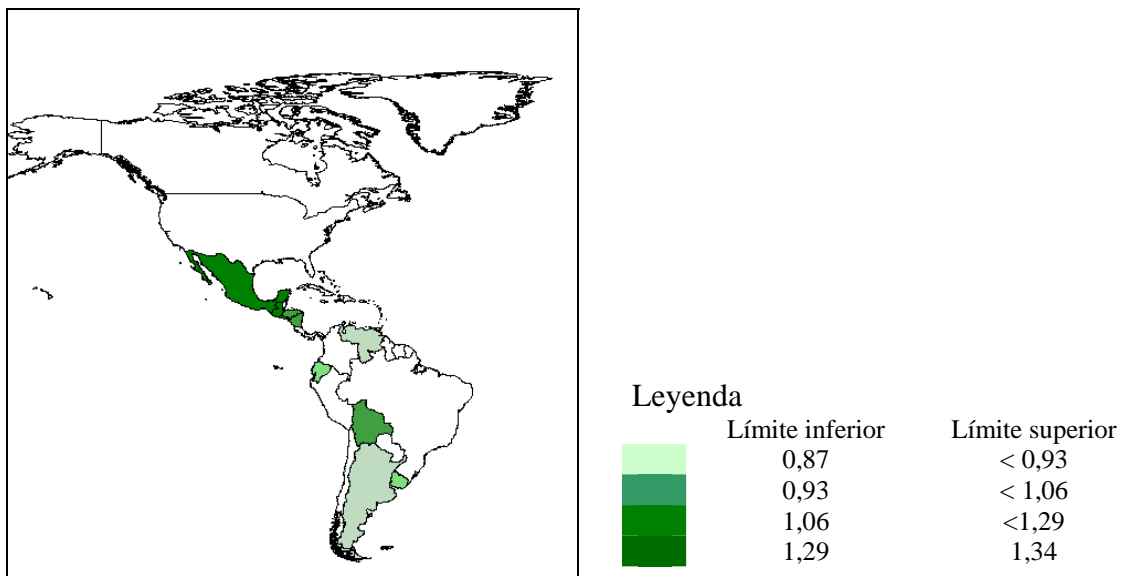
<sup>85</sup> Walter , R D, Thorrsberry, C. Decrease in antibiotic susceptibility or increase in resistance? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1998) 41, 1-4.

## **8. ANEXOS**

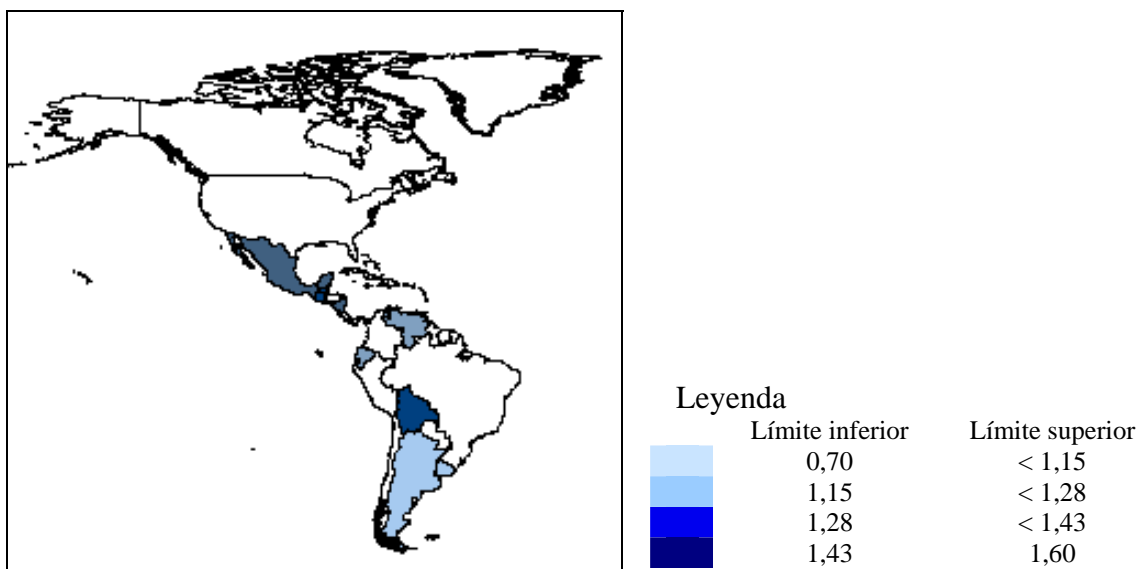
**MAPAS**

**LATINOAMERICA Y CARIBE**

## 1. *Eschericia coli* de origen comunitario

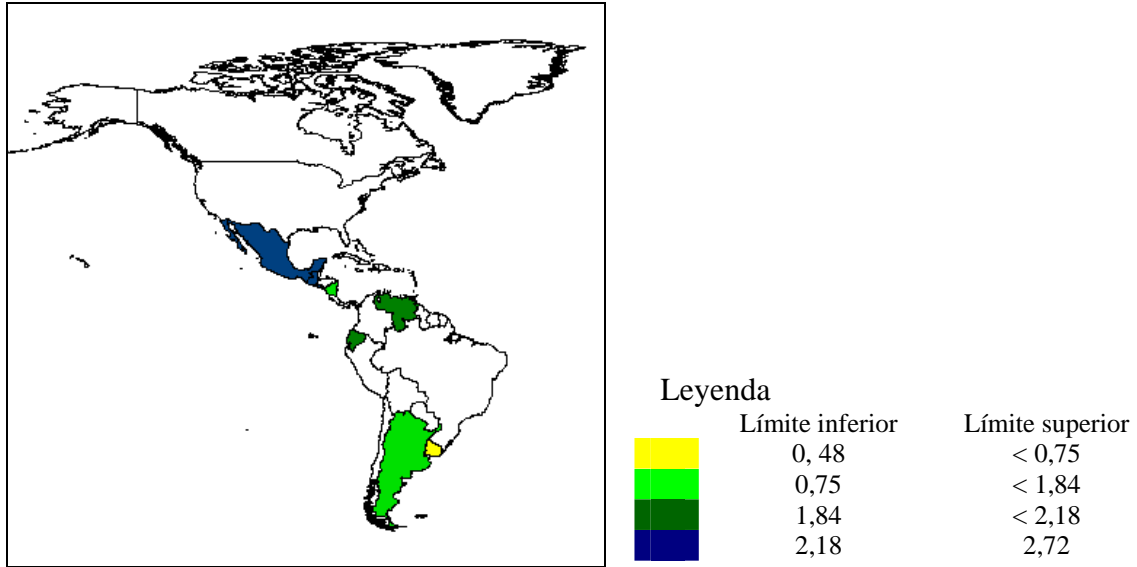


**Mapa 1.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E. coli* resistente a la ampicilina, distribución en cuartiles, 2004.

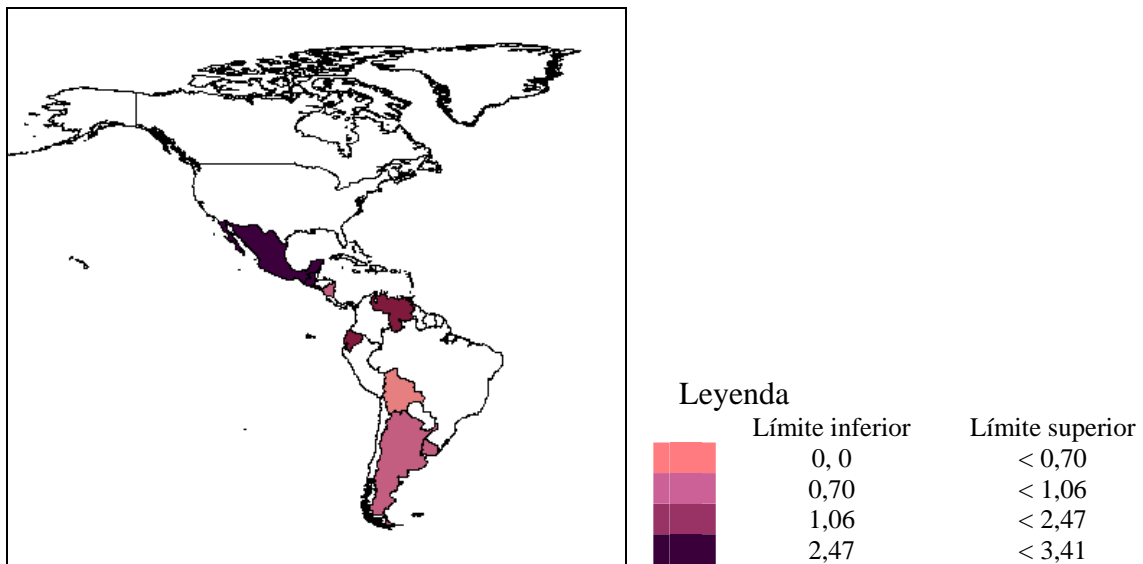


**Mapa 2.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E. coli* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, distribución en cuartiles, 2004.

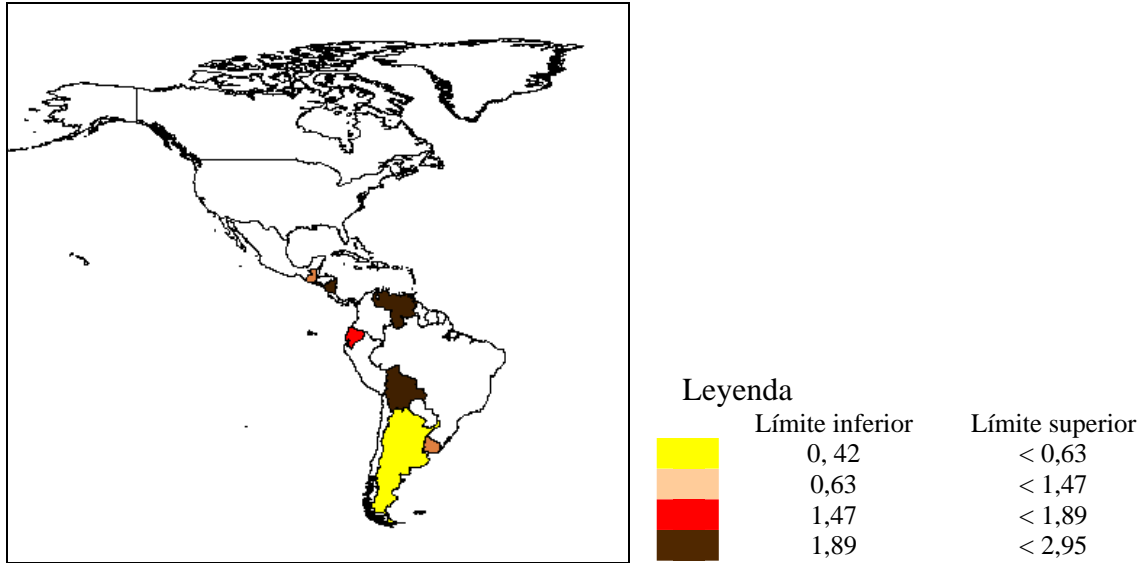




**Mapa 3.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* resistente a ciprofloxacina, distribución en cuartiles, 2004.

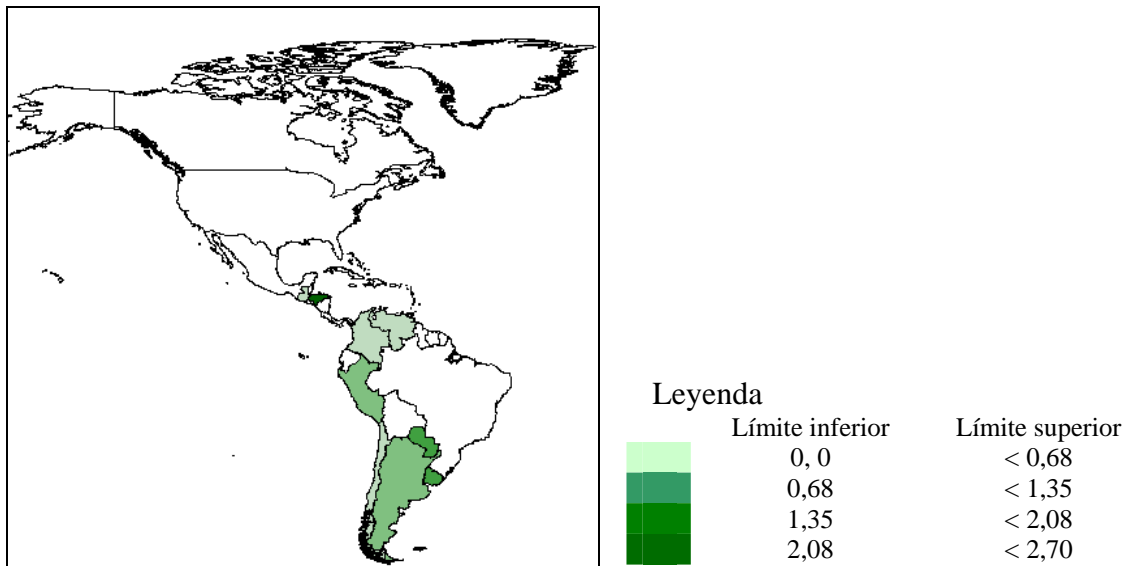


**Mapa 4.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* resistente a gentamicina, distribución en cuartiles, 2004.

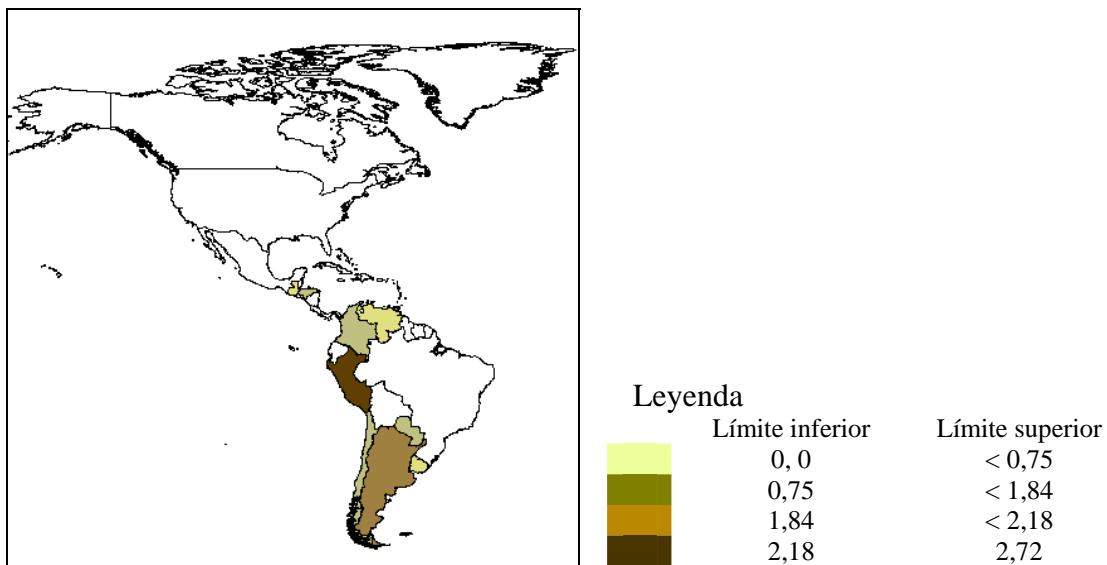


**Mapa 5.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* resistente a nitrofurantoína, distribución en cuartiles. 2004.

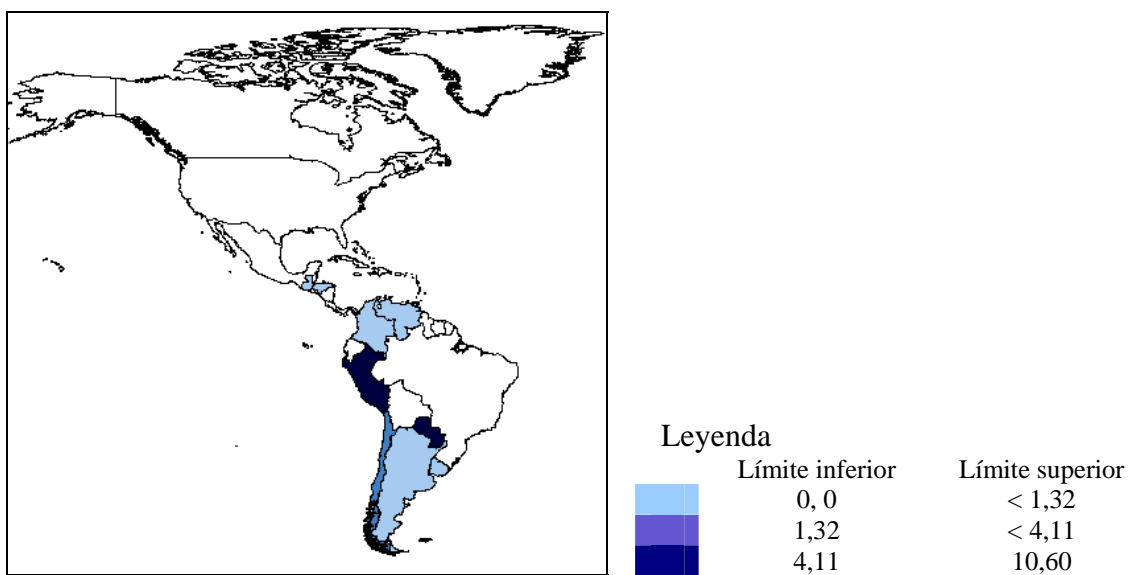
## 2. *Haemophilus influenzae*



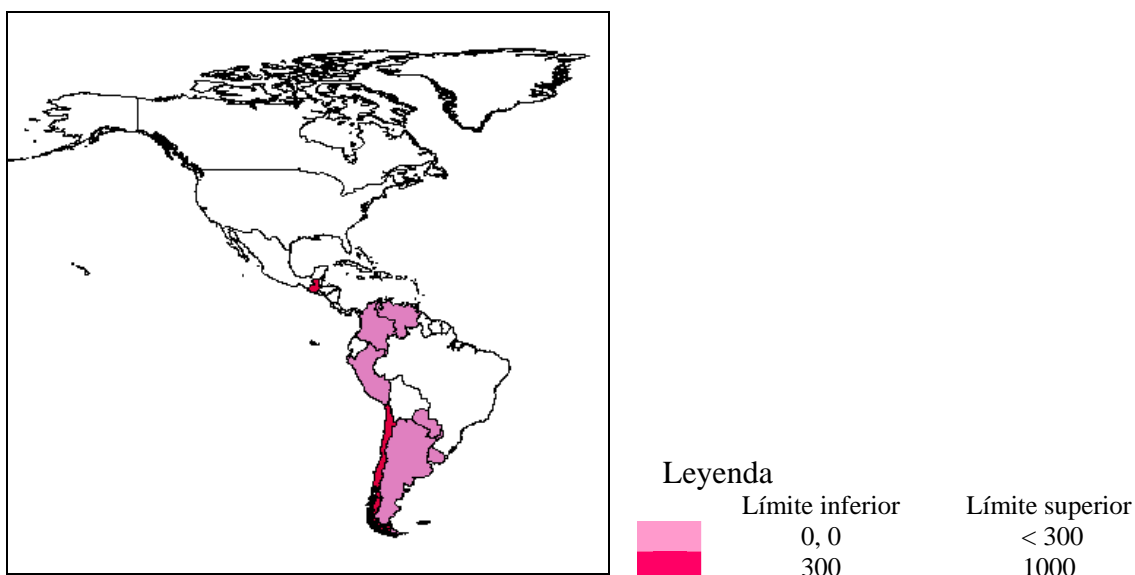
**Mapa 6.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *H influenzae* resistente a ampicilina, distribución en cuartiles, 2004.



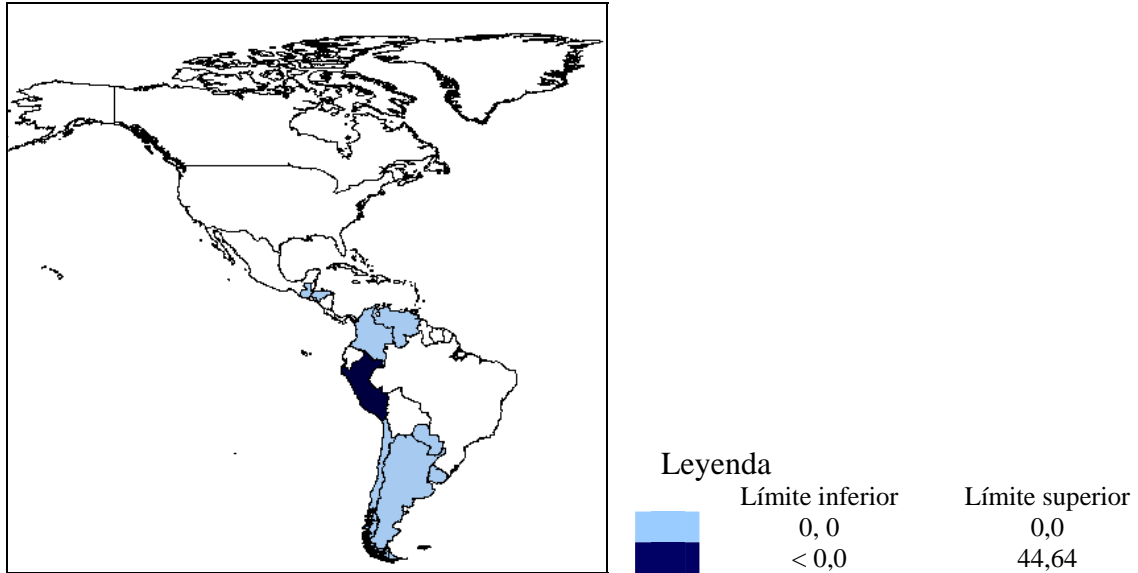
**Mapa 7.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *H influenzae* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, distribución en cuartiles, 2004.



**Mapa 8.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *H influenzae* resistente a cloranfenicol, método de quiebre natural en tres grupos, 2004.

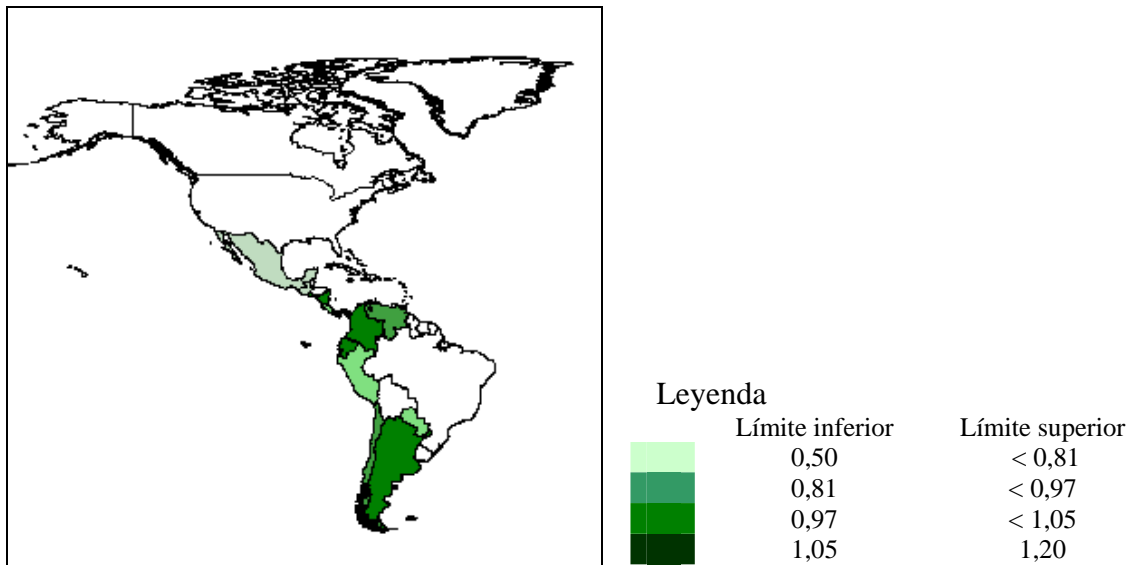


**Mapa 9.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *H influenzae* resistente a cefuroxima, método de quiebre natural, en dos grupos, 2004.

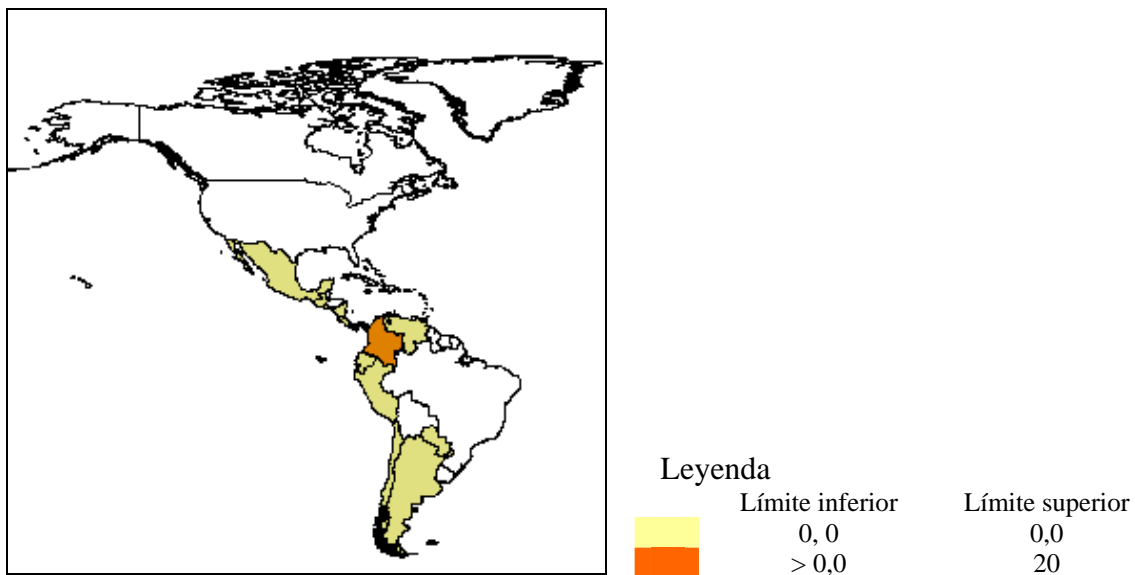


**Mapa 10.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *H influenzae* resistente a cefotaxima, método de quiebre natural, dos grupos, 2004.

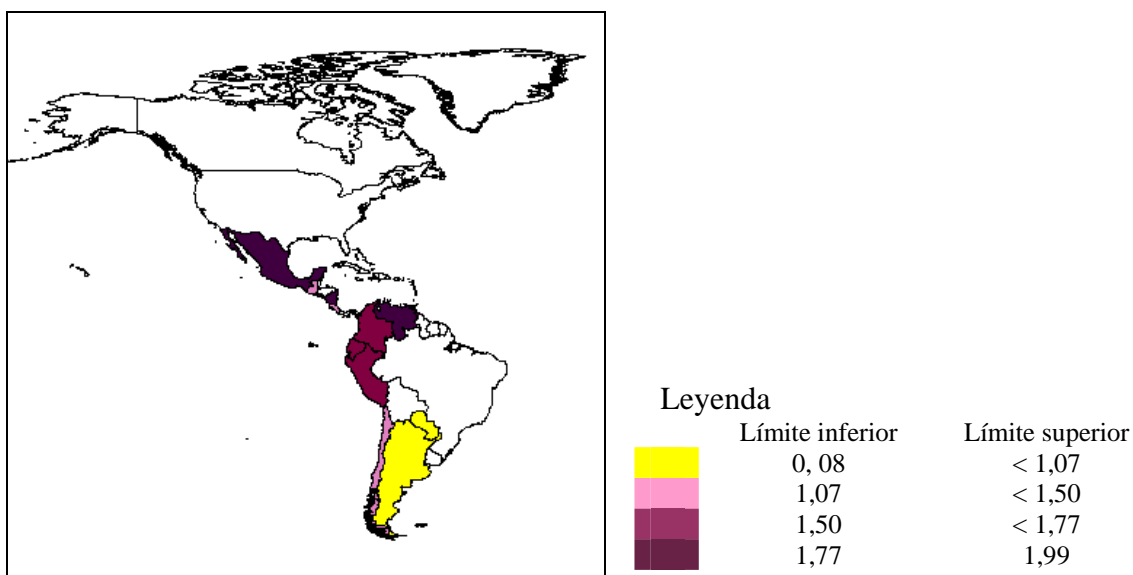
### 3. *Shigella flexnerii*



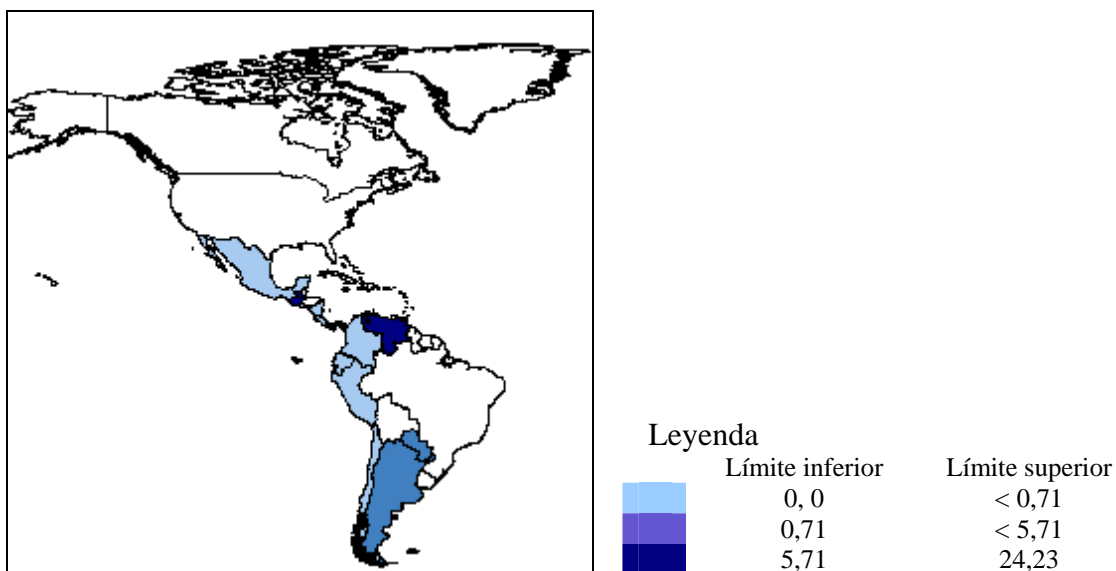
**Mapa 11.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S flexnerii* resistente a ampicilina, distribución en cuartiles, 2004.



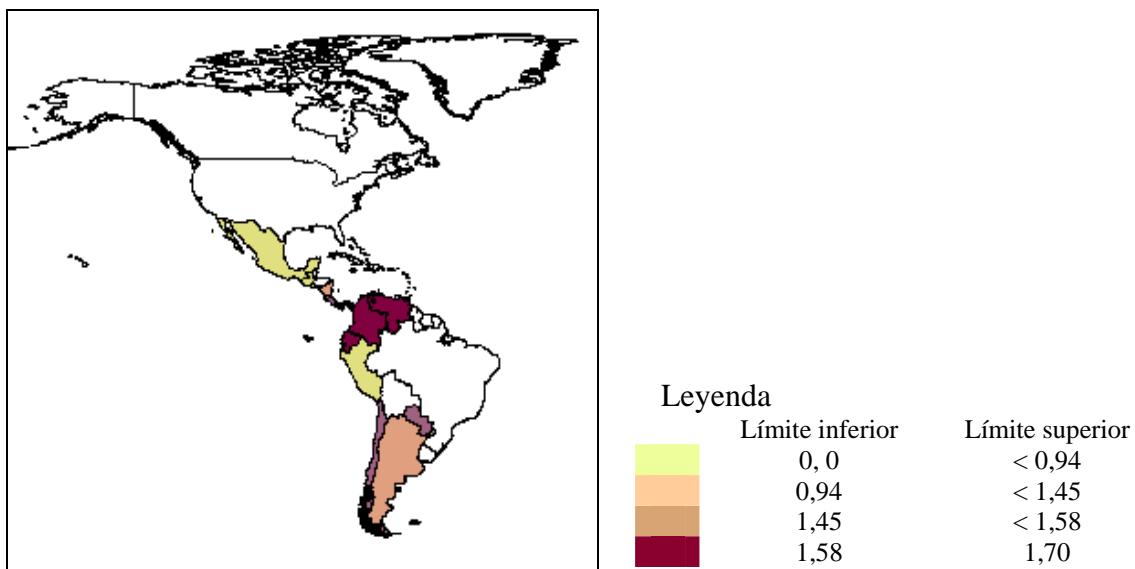
**Mapa 12.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S flexnerii* resistente a ciprofloxacina, método de quiebre natural, en dos grupos, 2004.



**Mapa 13.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S flexnerii* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, distribución en cuartiles, 2004.



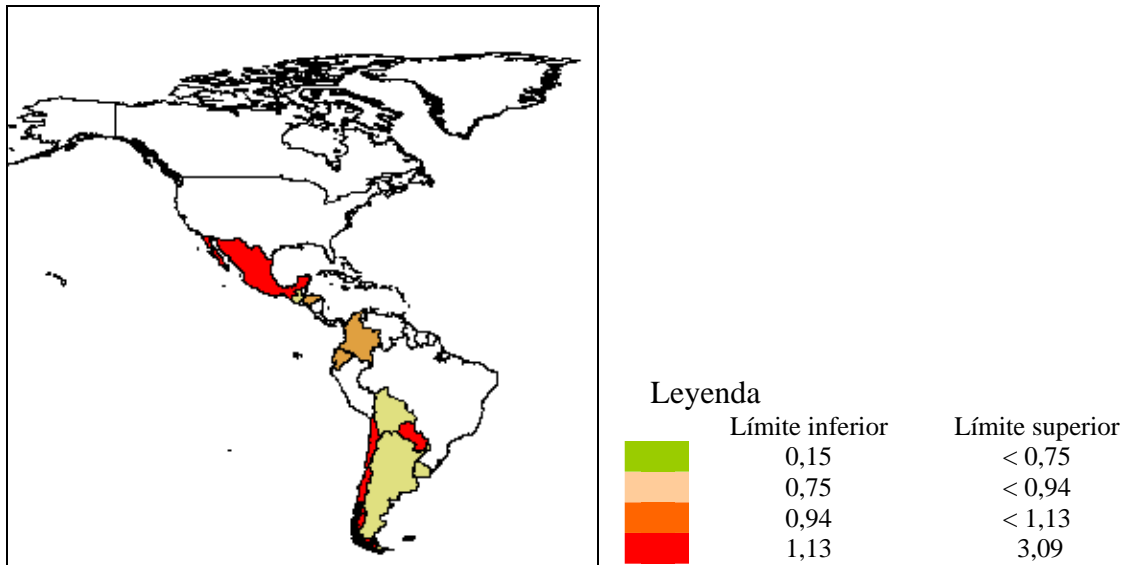
**Mapa 14.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S flexnerii* resistente a gentamicina, método de quiebre natural en tres grupos, 2004.



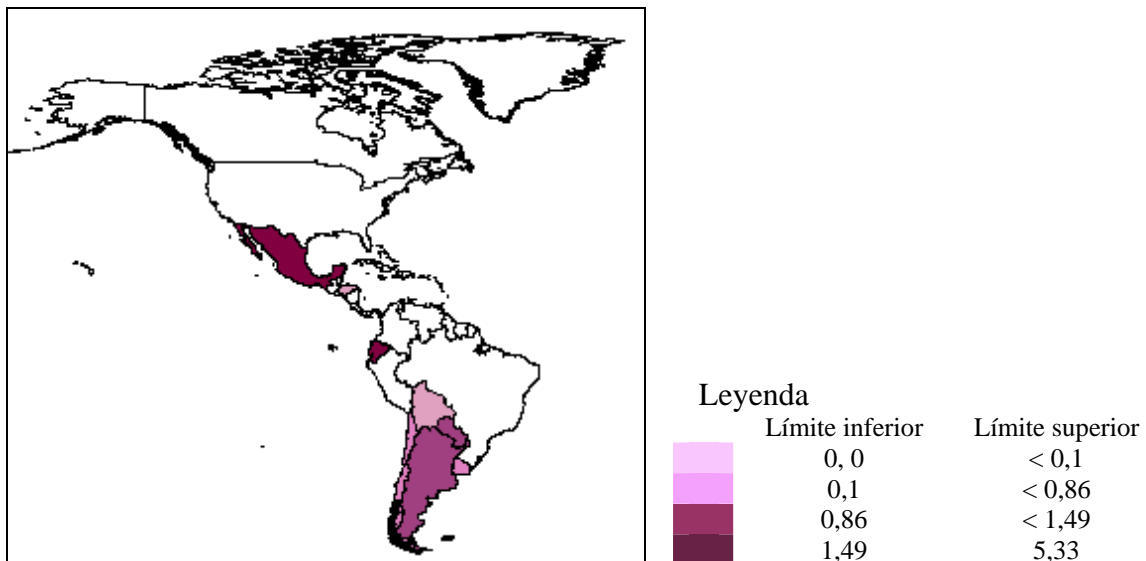
**Mapa 15.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S flexnerii* resistente a cloranfenicol, distribución en cuartiles, 2004.



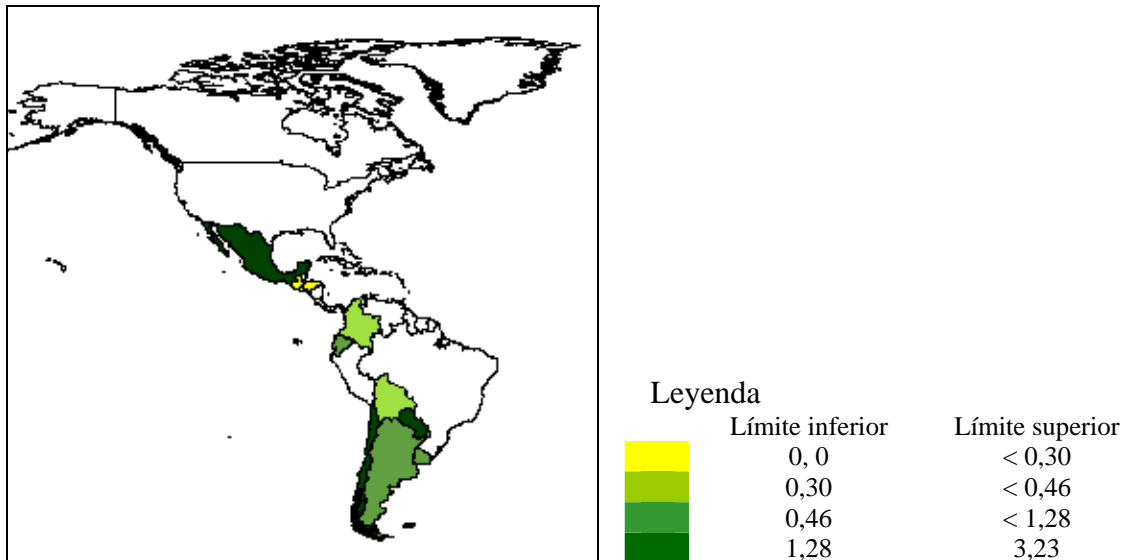
#### 4. *Streptococcus pneumoniae*



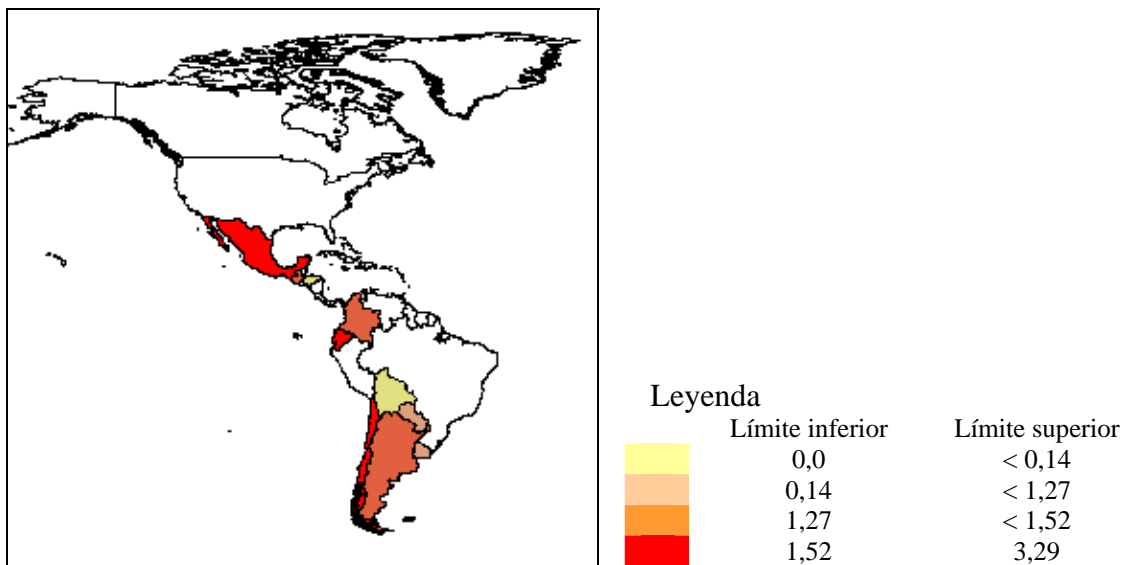
**Mapa 16.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S. pneumoniae* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, distribución en cuartiles, 2004.



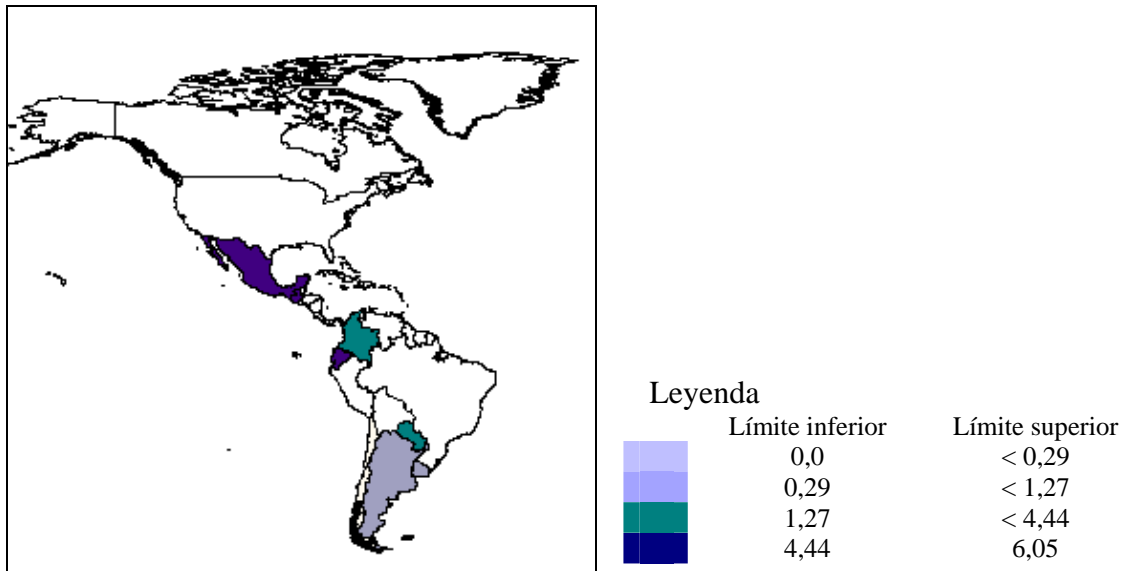
**Mapa 17.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S. pneumoniae* resistente a cloranfenicol, distribución en cuartiles, 2004.



**Mapa 18.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S. pneumoniae* resistente a oxacilina, distribución en cuartiles, 2004.

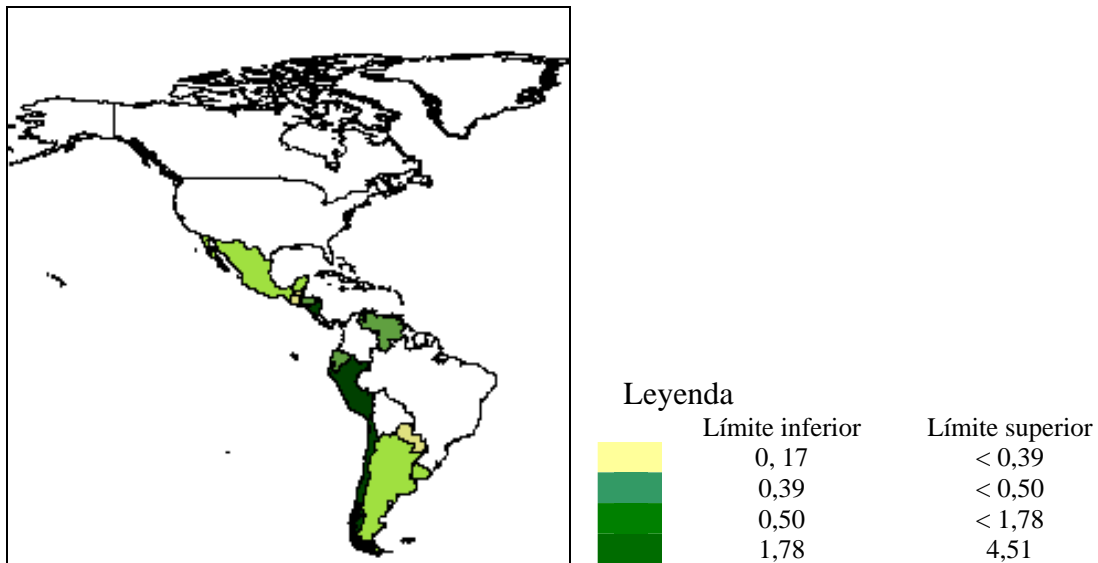


**Mapa 19.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S. pneumoniae* resistente a eritromicina, distribución en cuartiles, 2004.

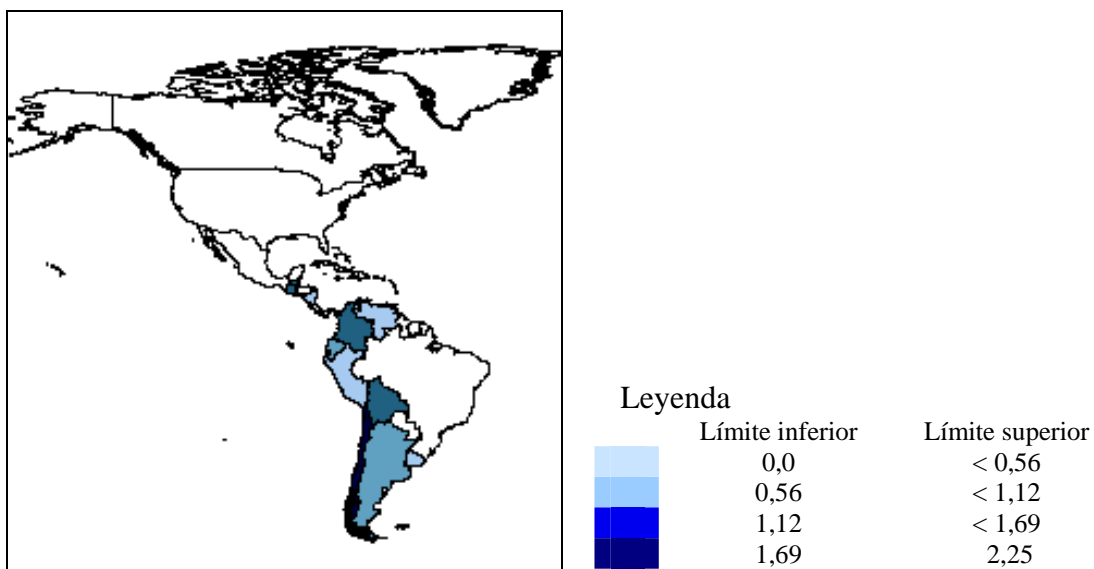


**Mapa 20.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S. pneumoniae* resistente a tetraciclina, distribución en cuartiles, 2004.

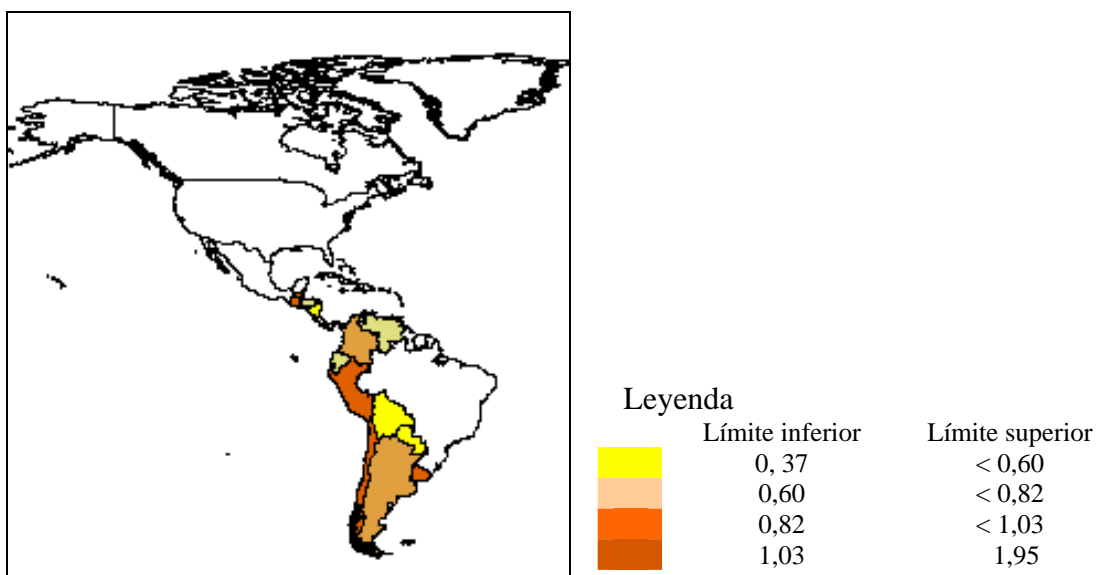
## 5 – *Staphylococcus aureus* hospitalario



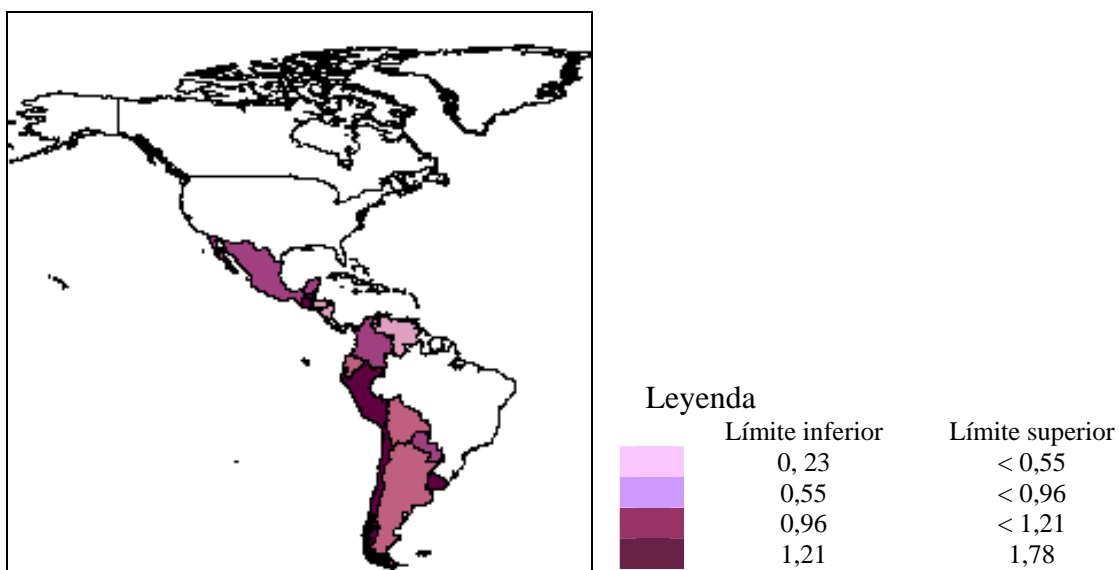
**Mapa 21.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S aureus* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, distribución en cuartiles, 2004.



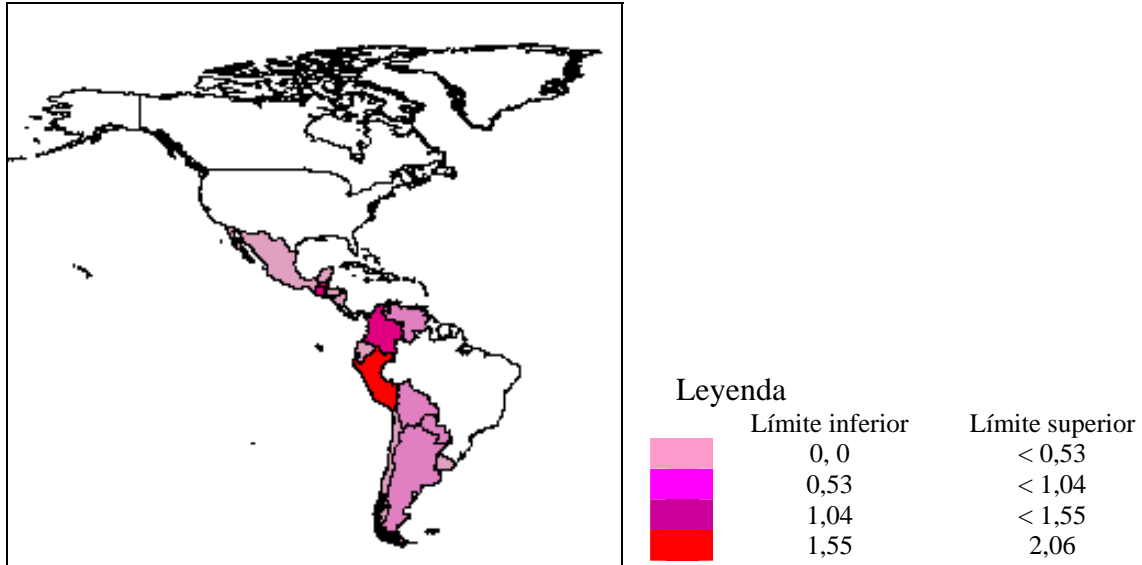
**Mapa 22.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S aureus* hospitalario resistente a clindamicina, distribución en cuartiles, 2004.



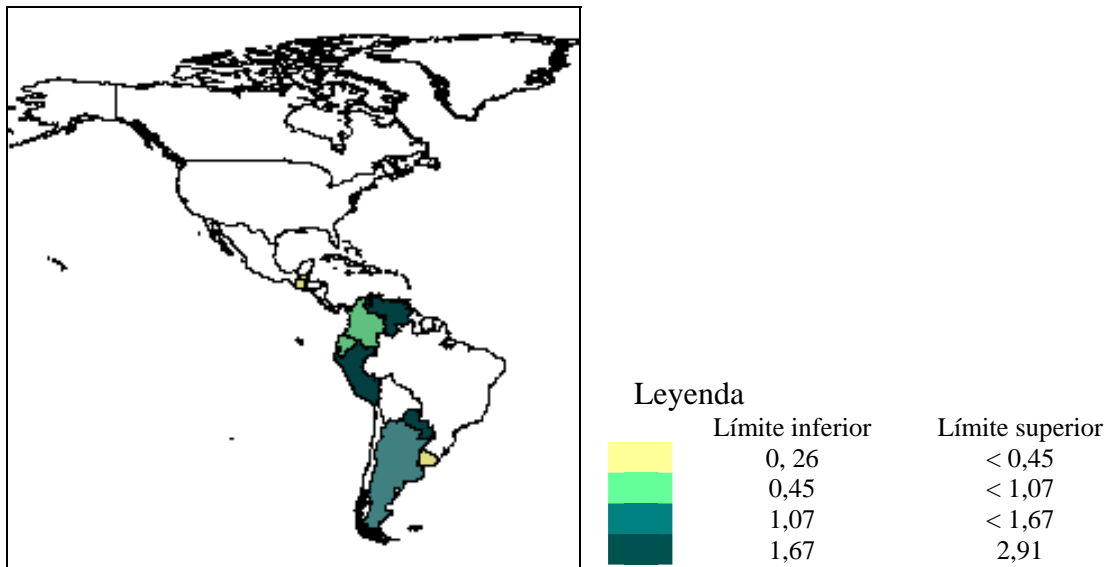
**Mapa 23.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S aureus* hospitalario resistente a eritromicina, distribución en cuartiles, 2004.



**Mapa 24.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S aureus* hospitalario resistente a oxacilina, distribución en cuartiles, 2004.

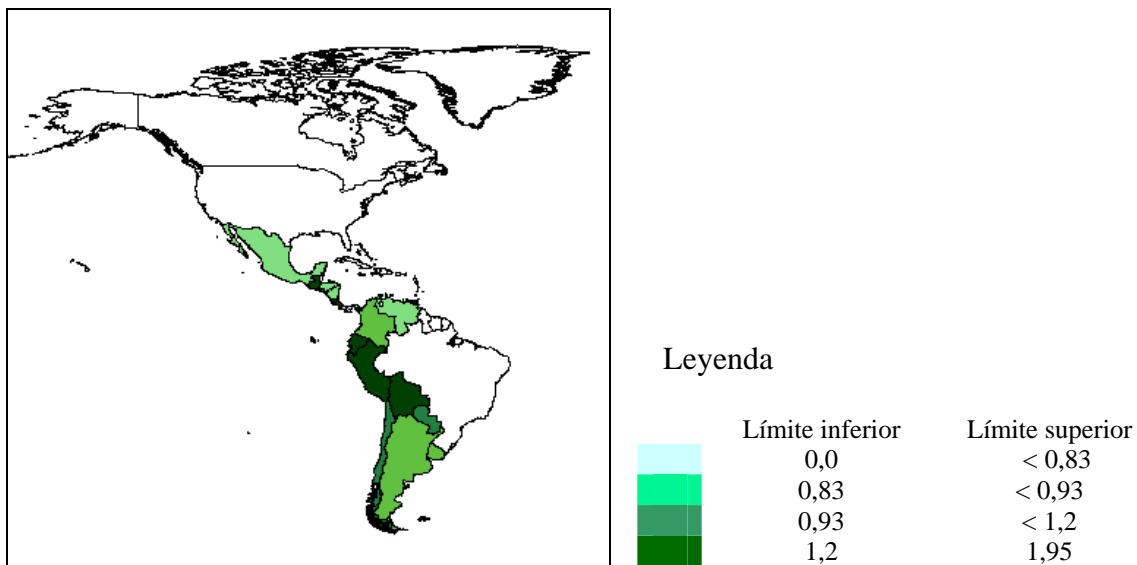


**Mapa 25.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S aureus* hospitalario resistente a gentamicina, distribución en cuartiles, 2004.

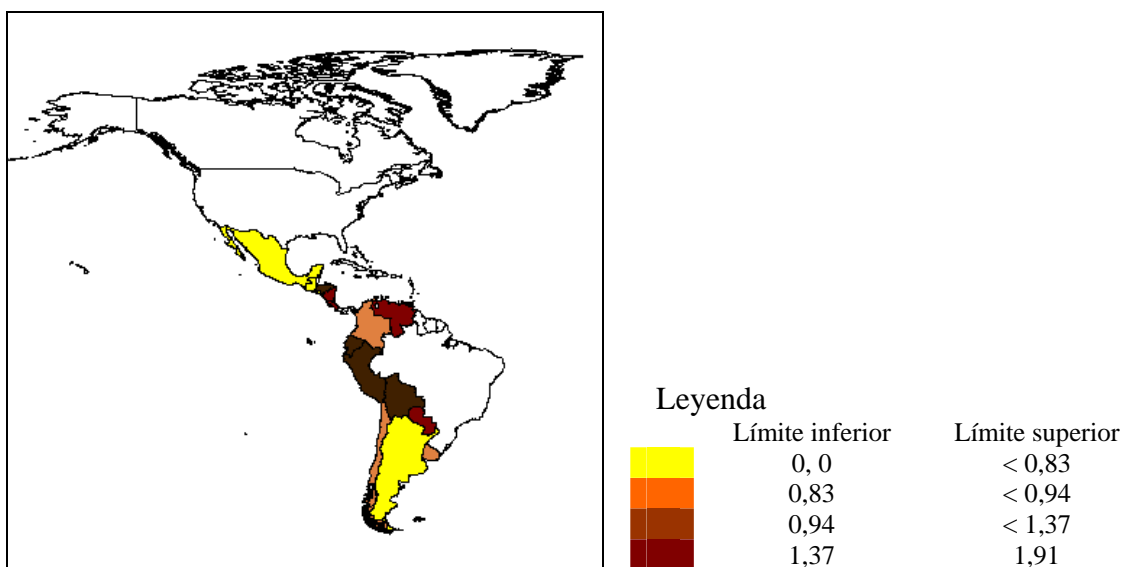


**Mapa 26.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *S aureus* hospitalario resistente a rifampicina, distribución en cuartiles, 2004.

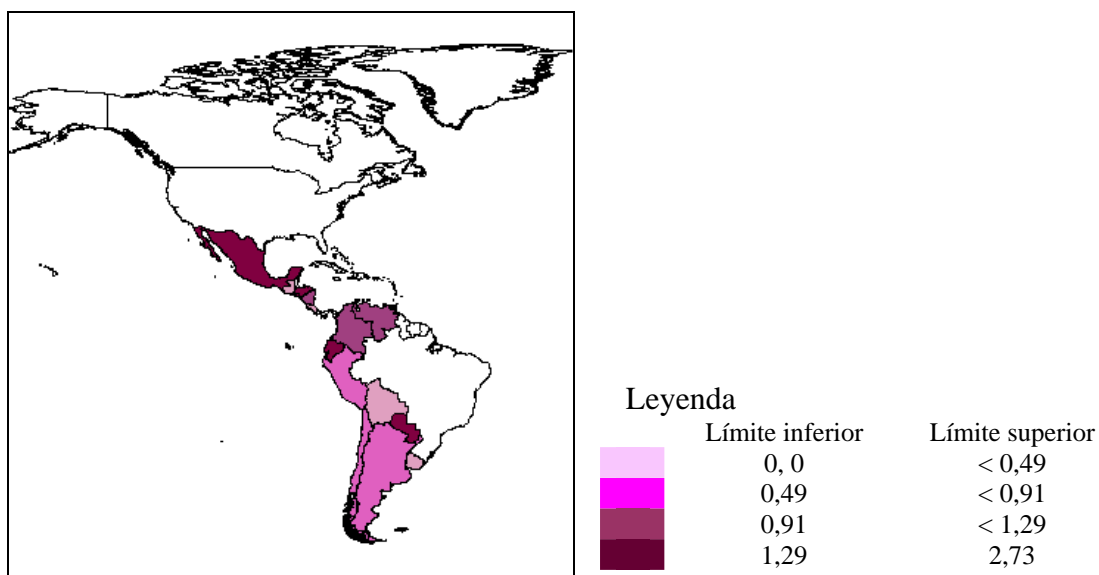
## 6. *Pseudomonas aeruginosa*



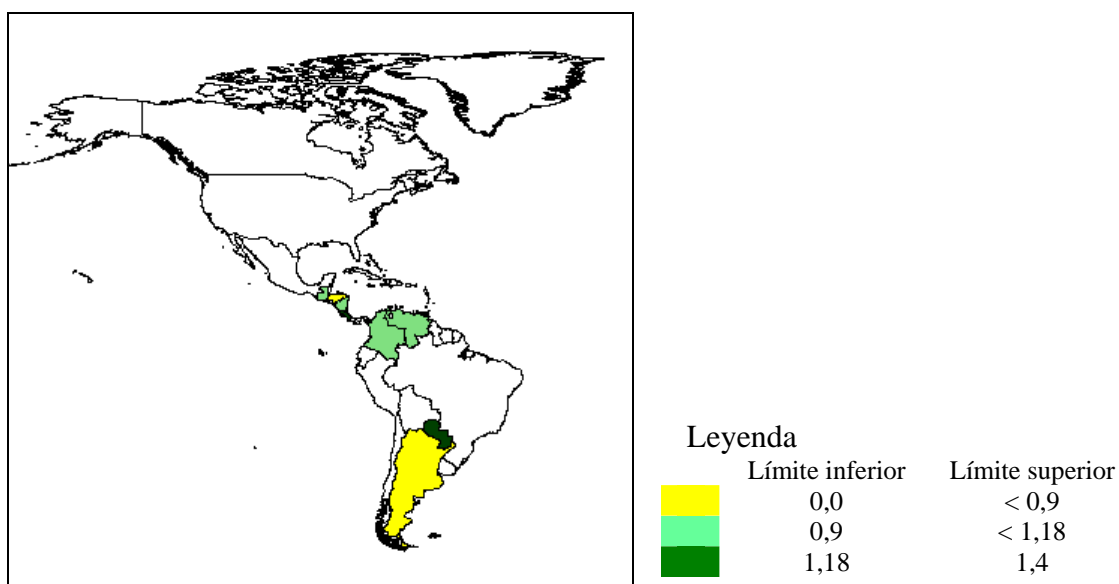
**Mapa 27.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *P aeruginosa* resistente a ciprofloxacina, distribución en cuartiles, 2004.



**Mapa 28.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *P aeruginosa* a gentamicina, distribución por cuartiles, 2004.

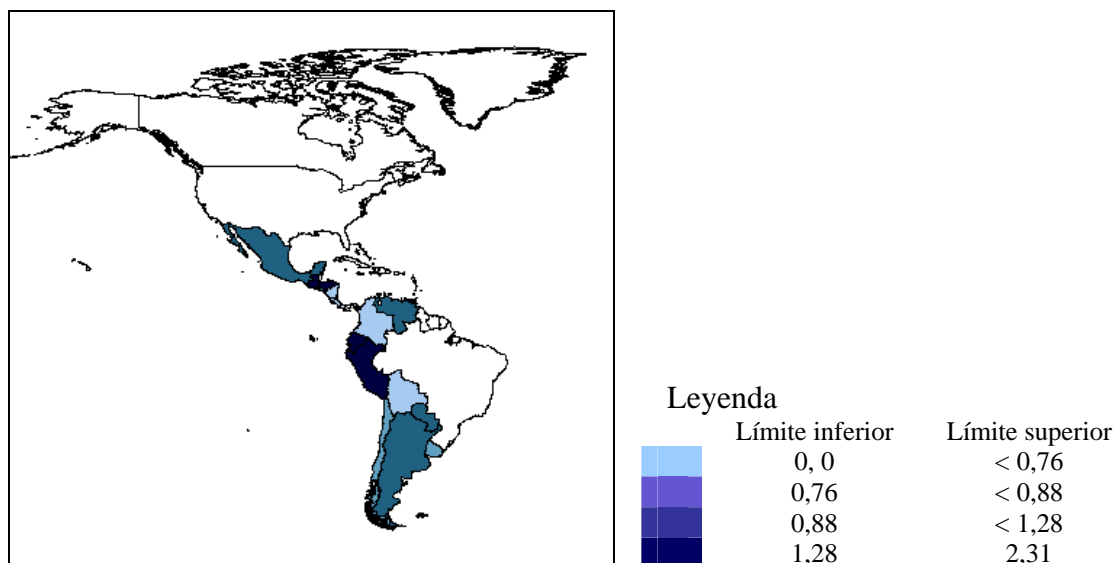


**Mapa 29.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *P aeruginosa* resistente a imipenem, distribución en cuartiles, 2004.

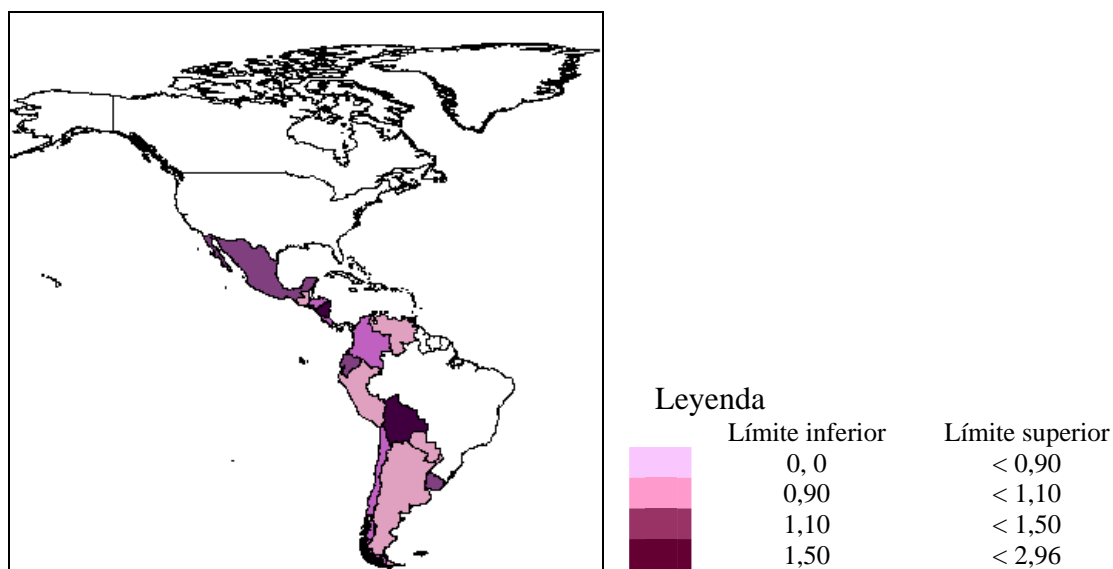


**Mapa 30.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *P aeruginosa* resistente a piperacilina, distribución en tres grupos según el método de quiebre natural, 2004.



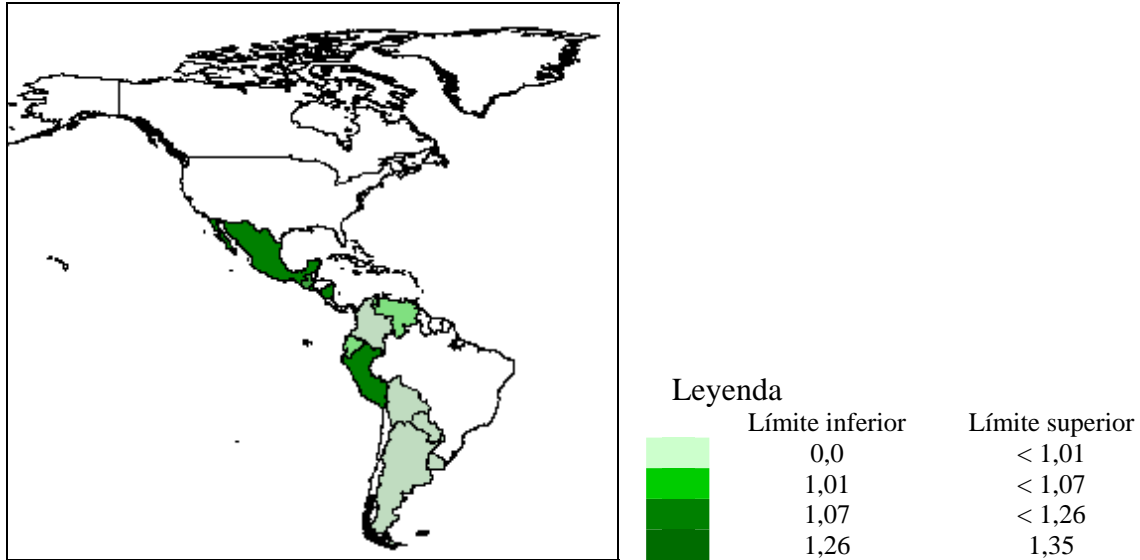


**Mapa 31.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *P aeruginosa* resistente a amikacina, distribución en cuartiles, 2004.

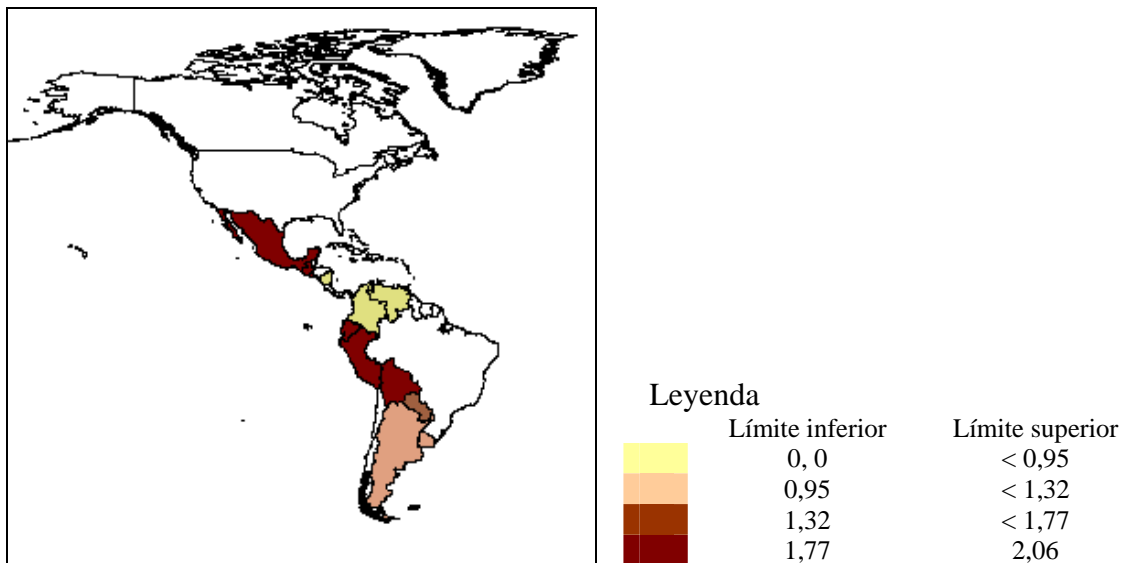


**Mapa 32.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *P aeruginosa* resistente a ceftazidima, distribución en cuartiles, 2004.

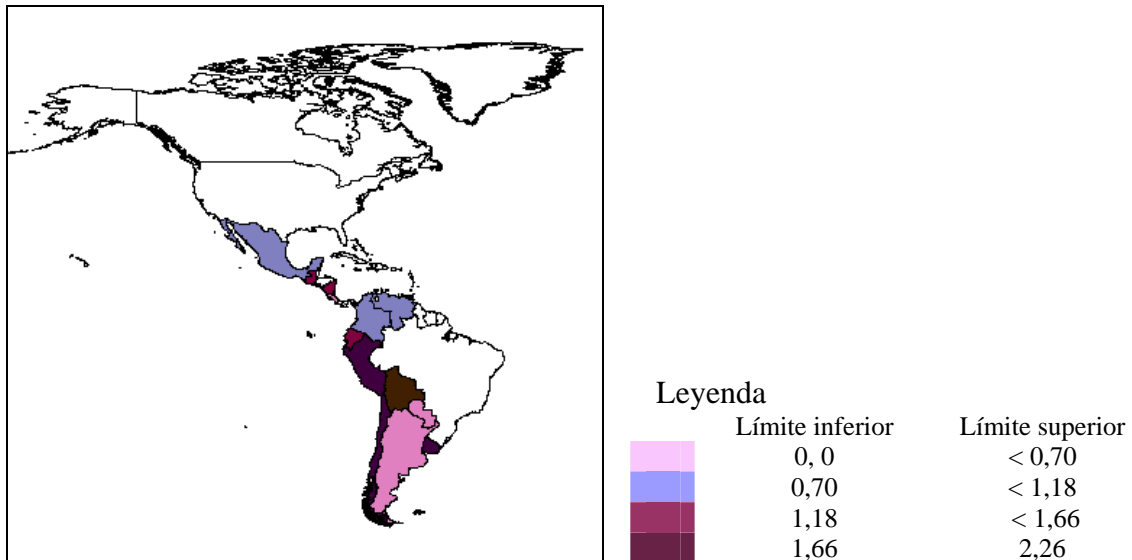
## 7. *Escherichia coli* de origen hospitalario



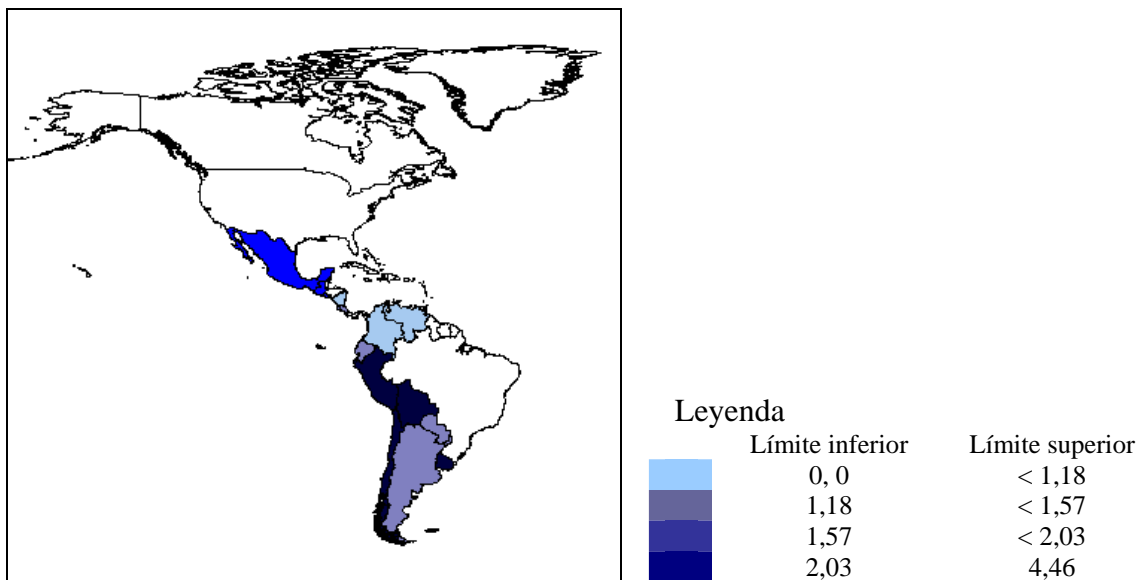
**Mapa 33.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* hospitalario resistente a ampicilina, distribución en cuartiles, 2004.



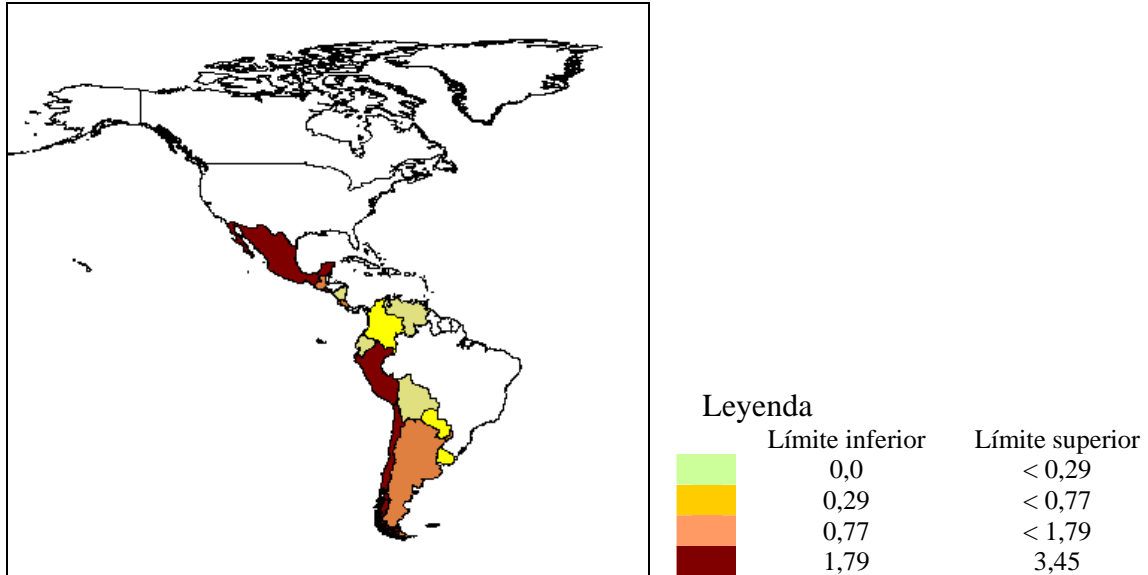
**Mapa 34.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* hospitalario resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, distribución por cuartiles, 2004.



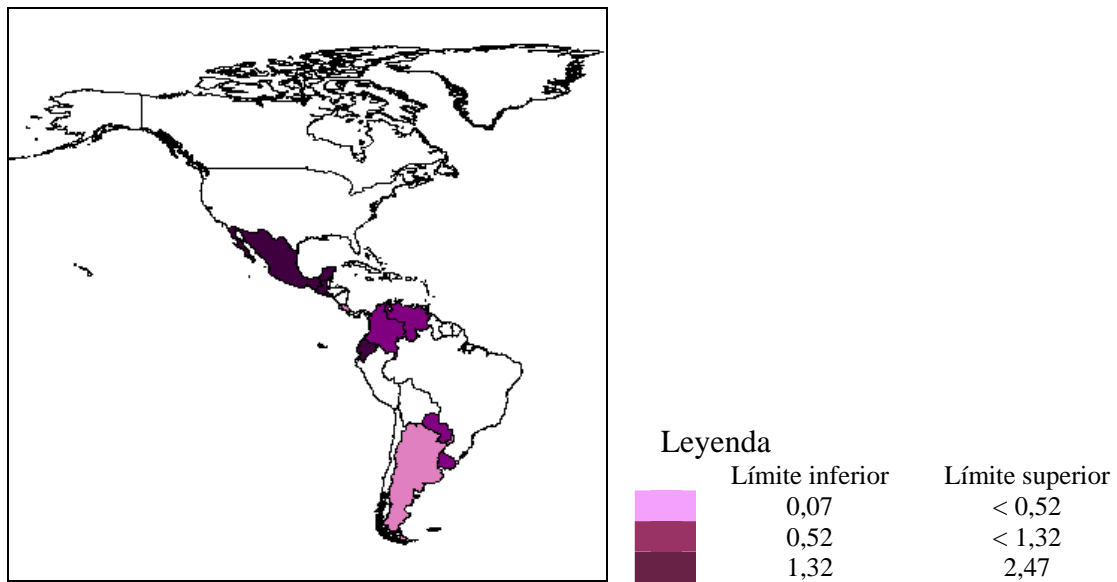
**Mapa 35.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* hospitalario resistente a ciprofloxacina, distribución en cuartiles, 2004.



**Mapa 36.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* hospitalario resistente a gentamicina, por cuartiles, 2004.

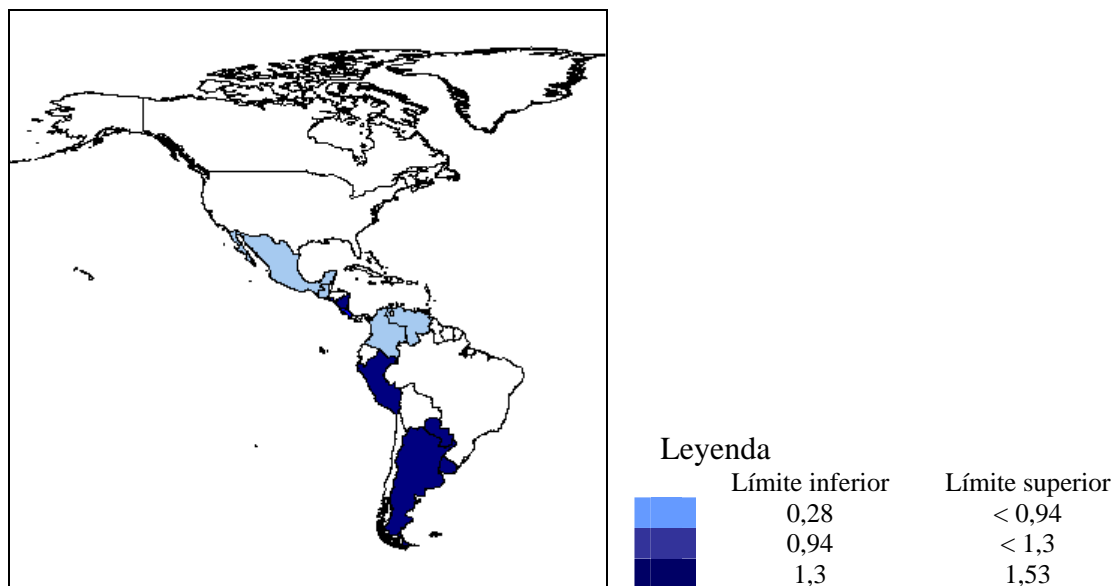


**Mapa 37.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* hospitalario resistente a amikacina, distribución en cuartiles, 2004.

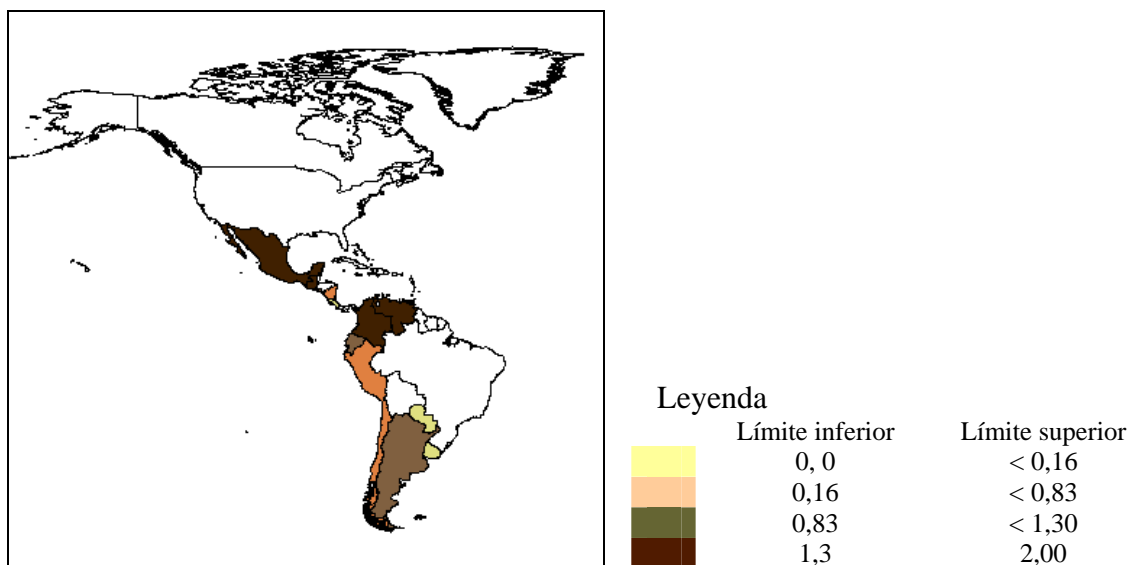


**Mapa 38.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *E coli* hospitalario resistente a piperacilina – tazobactam, distribución en tres grupos por el método de quiebre natural, 2004.

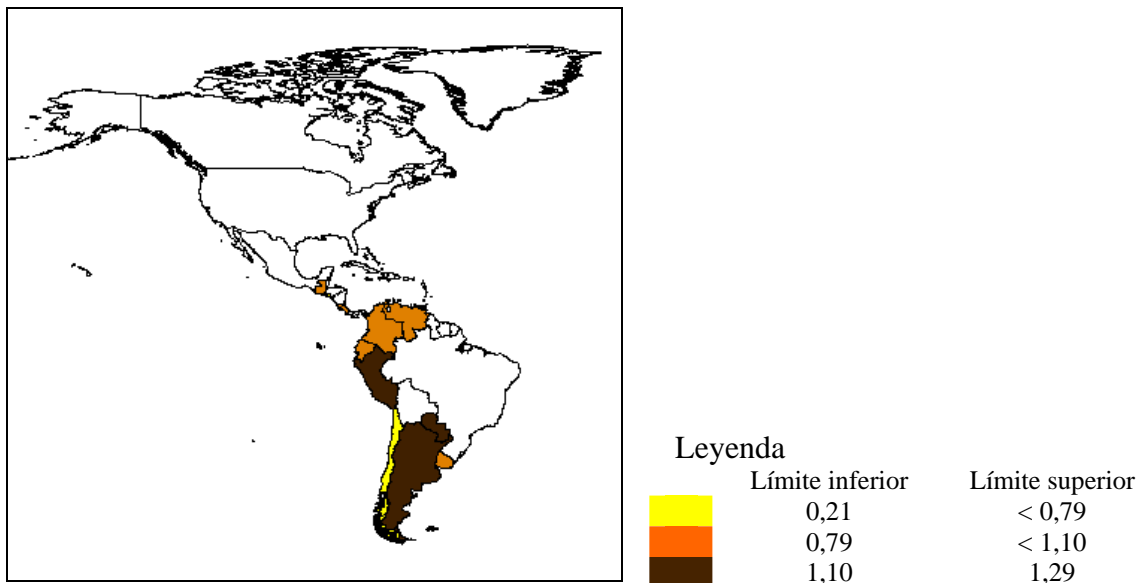
## 9. *Acinetobacter*



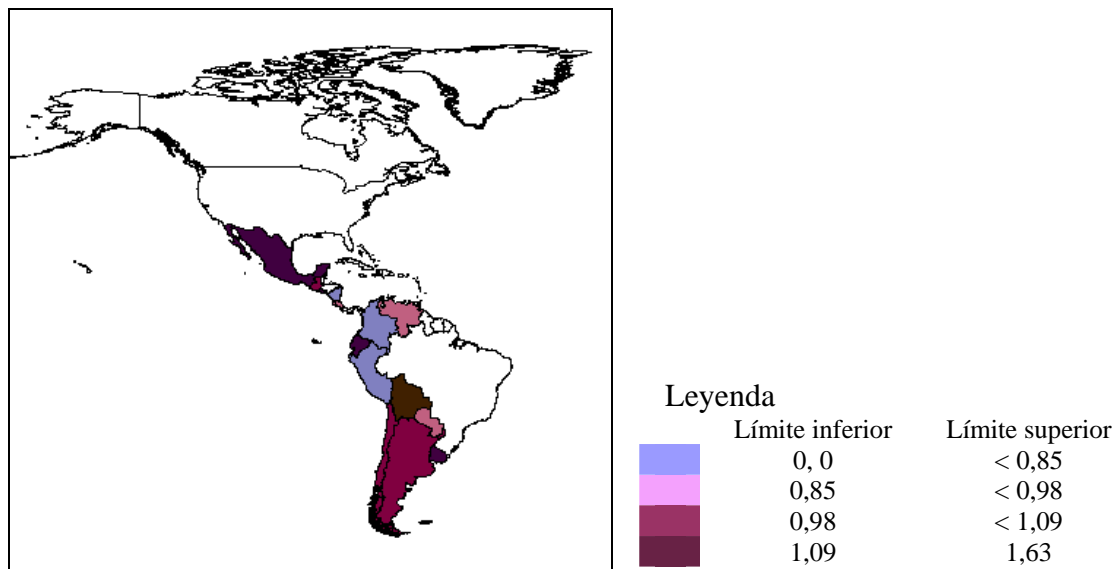
**Mapa 39.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *Acinetobacter* resistente a ceftazidima, distribución en tres grupos, por el método de quiebre natural, 2004.



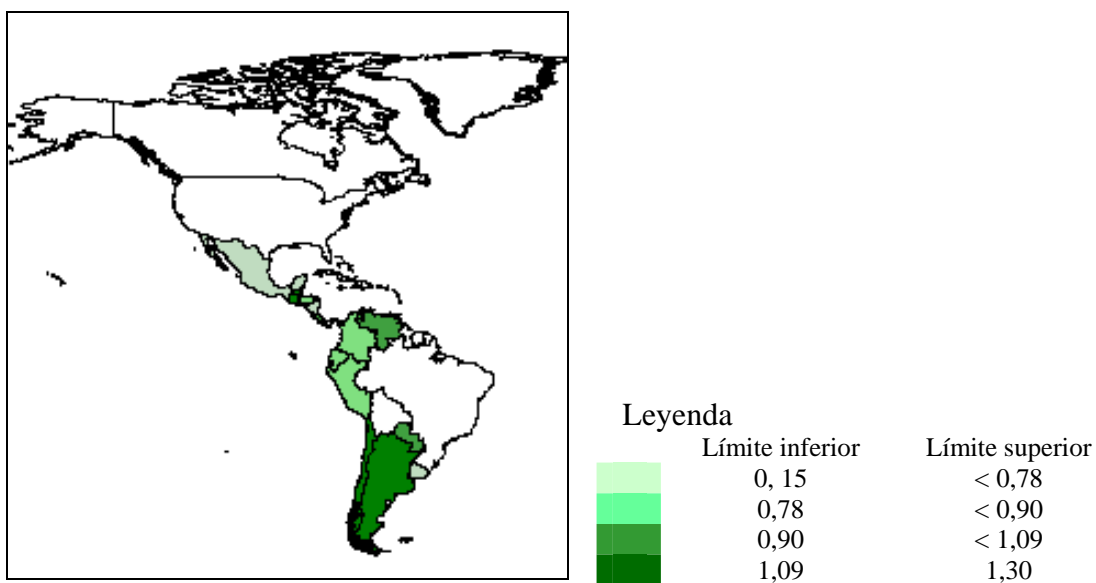
**Mapa 40.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *Acinetobacter* resistente a imipenem, distribución por cuartiles, 2004.



**Mapa 41.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *Acinetobacter* resistente a amikacina, distribución en tres grupos por el método de quiebre natural, 2004.



**Mapa 42.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *Acinetobacter* resistente a ampicilina - sulbactam, distribución en cuartiles, 2004.



**Mapa 43.** Representación de las tasas ajustadas por el método indirecto de *Acinetobacter* resistente a ciprofloxacina, distribución en cuartiles, 2004.

## ANEXO

### LISTA DE ABREVIATURAS

---

CAREC	<i>Caribbean Epidemiological Center</i>
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
CSA	<i>Carbapenem Susceptible Acinetobacter</i>
DE	Desviación Estándar
EE	Error Estándar
FQ	Fluoroquinolonas
IC	Intervalo de Confianza
INSA	<i>Imipenem Non Susceptible Acinetobacter</i>
MENSURA	Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos
NNIS	<i>National Nosocomial Infection Surveillance (system)</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PFP	Proteína Formadora de Pared
SAMR	<i>Stafilococcus Aureus</i> Meticilin Resistente
SIG	Sistema de Información Geográfica
TMP/SMX	Trimetoprim-sulfametoxazol

---